

Aus der Klinik für Neurologie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

**Wertigkeit indirekter Parameter  
in der duplexsonographischen Detektion und Graduierung  
der Vertebralisabgangsstenose**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von: Lukas Heinz Ackermann  
geb. am: 03.06.1990 in Merzig

Meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Großvater Helmut  
gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Deutsche Zusammenfassung .....	1
1.2 Abstract.....	3
<b>2 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
2.1 Arteriosklerose .....	5
2.2 Atherosklerose der hirnversorgenden Arterien und Schlaganfall .....	8
2.3 Anatomischer Verlauf der Vertebralarterien .....	10
2.4 Diagnostik der Vertebralisstenose.....	11
2.5 Ultraschallkriterien der Karotisstenose.....	13
2.6 Fragestellungen und Studienziele .....	16
<b>3 Material und Methodik .....</b>	<b>17</b>
3.1 Patientenkollektiv.....	17
3.2 Datenbank.....	18
3.2.1 Bildung von Fällen aus den Patientendaten .....	18
3.2.2 Gruppeneinteilung .....	18
3.2.3 Ultraschallparameter .....	19
3.2.4 Weitere Parameter .....	20
3.2.5 Verschiedene Auswertungen der Ultraschallparameter .....	20
3.2.6 Risikofaktoren der Atherosklerose.....	20
3.3 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien .....	21
3.4 Ablauf der Ultraschalluntersuchungen.....	21
3.4.1 Extrakranielle farbkodierte Duplexsonographie .....	21
3.4.2 Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie .....	24
3.5 Statistische Analyse.....	25

<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
<b>4.1</b>	<b>Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs .....</b>	<b>26</b>
4.1.1	Demographische Daten .....	26
4.1.2	Gefäßbefunde .....	26
4.1.3	Risikofaktoren der Atherosklerose.....	28
<b>4.2</b>	<b>Auswertung der Ultraschallparameter getrennt nach Stenosegrad des Vertebralisabganges.....</b>	<b>30</b>
4.2.1	Test auf Normalverteilung.....	30
4.2.2	Flussgeschwindigkeiten im Abgang der VA (V0/V1) .....	30
4.2.3	Flussgeschwindigkeiten im kanalikulären Abschnitt der VA (V2).....	34
4.2.4	Turbulenzen im Abgang der VA (V0/V1) .....	34
4.2.5	Turbulenzen im kanalikulären Abschnitt der VA (V2).....	36
4.2.6	Verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)..	38
4.2.7	Verzögerter systolischer Anstieg im intrakraniellen Abschnitt der VA (V4).	40
4.2.8	Pendelfluss im intrakraniellen Abschnitt der VA (V4) oder in der BA .....	42
<b>4.3</b>	<b>Auswertung der Ultraschallparameter mit Gruppenunterteilung in hochgradige vs. nicht hochgradige Vertebralisabgangsstenose.....</b>	<b>42</b>
4.3.1	Flussgeschwindigkeiten im Abgang der VA (V0/V1) .....	42
4.3.2	Flussgeschwindigkeiten im kanalikulären Abschnitt der VA (V2).....	45
4.3.3	Turbulenzen im Abgang der VA (V0/V1) .....	46
4.3.4	Turbulenzen im kanalikulären Abschnitt der VA (V2).....	47
4.3.5	Verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)..	47
4.3.6	Verzögerter systolischer Anstieg im intrakraniellen Abschnitt der VA (V4).	48
4.3.7	Kombination indirekter Stenoseparameter .....	49
4.3.8	Kombination indirekter Stenoseparameter und einer erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit im Abgang der VA (V0/V1) ( $\geq 119$ cm/sec).....	51
<b>4.4</b>	<b>Auswertung der Ultraschallparameter unter Ausschluss von Fällen mit zusätzlichen hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen in weiteren hirnversorgenden arteriellen Gefäßen .....</b>	<b>54</b>
4.4.1	Flussgeschwindigkeiten.....	54
4.4.2	Turbulenzen im Abgang der VA (V0/V1) .....	55
4.4.3	Turbulenzen im kanalikulären Abschnitt der VA (V2).....	56
4.4.4	Verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)..	58
4.4.5	Verzögerter systolischer Anstieg im intrakraniellen Abschnitt der VA (V4).	58
<b>4.5</b>	<b>Zusammenfassung der Auswertungsergebnisse.....</b>	<b>60</b>

<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>63</b>
5.1	Zielsetzung .....	63
5.2	Kernaussage der Studienergebnisse .....	64
5.3	Bewertung der verschiedenen Fallkollektive.....	64
5.4	Bewertung der Risikofaktoren.....	65
5.5	Verbreitung der Ultraschalldiagnostik der Vertebralarterien.....	66
5.6	Bewertung der sonographischen Stenoseparameter.....	67
5.6.1	Systolische und diastolische Flussgeschwindigkeiten .....	67
5.6.2	Indirekte Stenoseparameter .....	70
5.7	Bewertung der Einflüsse auf die Studienergebnisse .....	71
5.7.1	Anatomische Besonderheiten des vertebrobasilären Stromgebietes .....	71
5.7.2	Untersucherspezifische und technische Abhängigkeit der Messergebnisse... 74	
5.7.3	Einfluss der Patientenpopulation auf die Studienergebnisse.....	74
5.8	Bewertung der verschiedenen Angiographieverfahren.....	75
5.9	Ausblick.....	77
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>85</b>
8.1	Abkürzungsverzeichnis .....	85
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	87
8.3	Tabellenverzeichnis.....	89
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>91</b>

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

**Hintergrund:** In der zerebrovaskulären Bildgebung und der Diagnostik von Stenosen der Vertebralarterien gilt die digitale Subtraktionsangiographie weiterhin als Goldstandard. Mit der Magnetresonanztomographie und der computertomographischen Angiographie haben sich zudem zwei weitere Verfahren in deren bildgebender Diagnostik etabliert. Obwohl die Duplexsonographie bereits seit einigen Jahren zusätzlich zur Beurteilung des vertebrobasilären Stromgebietes verwendet wird, existieren bis heute keine einheitlichen Ultraschallkriterien, um Stenosen der Vertebralarterien eindeutig zu definieren oder zu graduieren. Die flächendeckende Verbreitung solcher Kriterien könnte jedoch helfen, Vertebralisstenosen früher zu entdecken und demzufolge das Risiko eines Schlaganfalles zu reduzieren. Da Stenosen der Arteria vertebralis am häufigsten an deren Abgang aus der Arteria subclavia lokalisiert sind, ist dieser Bereich diagnostisch sehr bedeutsam.

**Fragestellung:** Die vorliegende Arbeit dient dazu, die Wertigkeit duplexsonographischer Parameter in der Diagnostik und der Einteilung einer Stenose des Vertebralisabganges in unterschiedliche Stenosegrade zu überprüfen. Der Untersuchungsfokus liegt dabei auf den bis dato kaum statistisch analysierten indirekten duplexsonographischen Parametern.

**Methoden:** Zunächst wurden anhand des Patientenstammes der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar retrospektiv für den Zeitraum von 2013 bis 2015 geeignete Fälle erarbeitet, bei denen zeitnah sowohl eine Angiographie als auch eine farbkodierte Duplexsonographie der Vertebralarterien erfolgte. Dann wurde aus den Fällen eine Datenbank mit folgenden Punkten erstellt: Alter, Geschlecht, Art der Angiographie, angiographischer und duplexsonographischer Stenosegrad, direkte und indirekte Ultraschallparameter, atherosklerotische Risikofaktoren, Vertebralarterienseite, zusätzliche hochgradige Stenosen oder Verschlüsse weiterer hirnversorgender Arterien. Durch die anschließende statistische Analyse wurde überprüft, wie sich die verschiedenen Punkte auf die Stenosegradgruppen und die Kontrollgruppe ohne Stenosen verteilen und ob dabei statistisch signifikante Unterschiede bestehen. Zudem erfolgte eine Analyse mit modifizierter Gruppenunterteilung in hochgradige versus nicht hochgradige Stenose und eine Analyse beider Gruppenunterteilungen unter Ausschluss jener Fälle mit zusätzlichen hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen weiterer hirnversorgender Arterien.

**Ergebnisse:** Bei der Analyse des gesamten Fallkollektivs getrennt nach Kontrollgruppe und jeweiliger Stenosegradgruppe waren unter den indirekten Parametern der verzögerte systolische Anstieg im kanalikulären ( $p = 0,006$ ) bzw. im intrakraniellen Abschnitt ( $p < 0,001$ ) sowie Turbulenzen im Abgang der Arteria vertebralis ( $p = 0,005$ ) statistisch signifikant. Die systolische Flussgeschwindigkeit im Abgang war ebenfalls statistisch signifikant ( $p = 0,044$ ). Die übrigen indirekten (Turbulenzen im kanalikulären Abschnitt, Pendelfluss im intrakraniellen Abschnitt oder in der Arteria basilaris) und direkten Parameter (systolische Flussgeschwindigkeit im kanalikulären Abschnitt, diastolische Flussgeschwindigkeit im Abgang bzw. im kanalikulären Abschnitt) zeigten jedoch keine statistische Signifikanz. Die Analyse dieses Fallkollektivs getrennt nach hochgradiger versus nicht hochgradiger Stenose zeigte für den verzögerten systolischen Anstieg im kanalikulären ( $p = 0,021$ ) bzw. im intrakraniellen Abschnitt ( $p < 0,001$ ) eine statistische Signifikanz. Die systolische Flussgeschwindigkeit im Abgang ( $p = 0,036$ ) sowie deren ermittelter Schwellenwert von  $\geq 119$  cm/sec einer hochgradigen Stenose ( $p = 0,023$ ) waren ebenfalls statistisch signifikant. Für die Kombination aus mindestens zwei der drei indirekten Stenoseparameter – verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären bzw. im intrakraniellen Abschnitt, Turbulenzen im Vertebralisabgang – ( $p < 0,001$ ) und für diese Kombination unter Hinzunahme des oben genannten Schwellenwertes ( $p = 0,004$ ) konnte ebenso eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Die übrigen Parameter waren hingegen statistisch nicht signifikant. Die Analyse des eingeschränkten Fallkollektivs konnte aufgrund zu geringer Fallzahl keine repräsentativen Ergebnisse liefern.

**Schlussfolgerungen:** Es konnten sich keinesfalls alle duplexsonographischen Parameter als tauglich erweisen, um eine zuverlässige Diagnostik einer Vertebralisabgangsstenose vorzunehmen. Dennoch konnten sich drei indirekte Parameter (verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären bzw. im intrakraniellen Abschnitt, Turbulenzen im Abgang der Arteria vertebralis) sowie die systolische Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang als solide Stenoseparameter beweisen. Insbesondere in der Kombination mehrerer indirekter Parameter scheint zudem ein vielversprechender Ansatz zu liegen, um einer einheitlichen Stenosegrad-Definition der Vertebralisstenose näherzukommen. Die Studienergebnisse zeigen aber auch, dass sich die farbkodierte Duplexsonographie noch nicht als alleiniges Screeningverfahren einer Vertebralisabgangsstenose eignet, da sie noch zu viele Stenosen übersieht. Sie eignet sich momentan vielmehr als ergänzendes Verfahren neben einer diagnosesichernden Angiographie, damit anhand der dort gewonnenen Vergleichswerte verlässliche duplexsonographische Verlaufsuntersuchungen stattfinden können.

## 1.2 Abstract

### **Value of indirect parameters in duplex sonographic detection and graduation of vertebral artery origin stenosis**

**Background:** Digital subtraction angiography remains gold standard in cerebrovascular imaging and diagnosis of vertebral artery stenosis. With magnetic resonance angiography and computed tomography angiography, two other methods have been established in the diagnostic imaging of these stenoses. Although duplex sonography has been used for several years in order to evaluate the vertebrobasilar circulation, there are still no standard ultrasound criteria for defining or grading stenoses of the vertebral arteries. However, the widespread dissemination of such criteria could help to detect vertebral artery stenosis earlier and thus reduce the risk of stroke. Since most stenoses of the vertebral arteries are localized at their origin from the subclavian artery, this area is of enormous importance for ultrasound examinations.

**Objective:** The aim of this study is to examine the value of direct and indirect duplex sonographic parameters in the diagnosis of vertebral artery origin stenosis and in its graduation into different degrees of stenosis. This study focuses on the so far barely statistically analyzed indirect duplex sonographic parameters.

**Methods:** First, all cases were retrospectively identified for the period from 2013 to 2015 on the basis of the patient population of the Department of Neurology of the Saarland University Medical Center in Homburg/Saar, having undergone both an angiography and a color-coded duplex sonography of the vertebral arteries in a timely manner. Subsequently, a database was prepared from the cases including age, sex, type of angiography, angiographic and duplex sonographic stenosis grade, direct and indirect ultrasound parameters, atherosclerotic risk factors, side of the vertebral artery and additional high grade stenosis or occlusion of other cerebral arteries. The subsequent statistical analysis examined how the individual parameters are distributed among the stenosis grade groups and the control group without stenoses and whether there are statistically significant differences. In addition, an analysis was performed with a modified group subdivision into high-grade versus non-high-grade stenosis and an analysis of both group subdivisions, excluding those cases with additional high-grade stenoses or occlusions of other cerebral arteries.



**Results:** In the analysis of the entire case group separated by control group and respective stenosis grade group, there were among the indirect parameters the delayed systolic increase at the foraminal ( $p = 0,006$ ) and at the intracranial segment ( $p < 0,001$ ) as well as turbulences at the origin of the vertebral artery ( $p = 0,005$ ) statistically significant. The systolic flow velocity at the origin was also statistically significant ( $p = 0,044$ ). However, the other indirect parameters (turbulences at the foraminal segment, oscillating flow at the intracranial segment or in the basilar artery) and direct parameters (systolic flow velocity at the foraminal segment, diastolic flow velocity at the origin and at the foraminal segment) did not show any statistical significance. The analysis of this case group, separated by high-grade versus non-high-grade stenosis, showed statistical significance for the delayed systolic increase at the foraminal ( $p = 0,021$ ) and at the intracranial ( $p < 0,001$ ) segment. The systolic flow velocity at the origin ( $p = 0,036$ ) and its established threshold value of  $\geq 119$  cm/sec of high-grade stenosis ( $p = 0,023$ ) were also statistically significant. The combination of at least two of the three indirect stenosis parameters – delayed systolic increase at the foraminal or at the intracranial segment, turbulences at the origin – ( $p < 0,001$ ) and this combination with the addition of the above-mentioned threshold value ( $p = 0,004$ ) showed also a statistical significance. All other parameters were not statistically significant. The analysis of the modified case group, excluding those cases with additional high-grade stenoses or occlusions of other cerebral arteries, could not provide any representative results due to the small number of cases.

**Conclusions:** Not all duplex sonographic parameters could prove suitable for a reliable diagnosis of vertebral artery stenosis. Nevertheless, three indirect parameters (delayed systolic increase at the foraminal or at the intracranial segment, turbulences at the origin of the vertebral artery) as well as the systolic flow velocity at the origin could prove to be solid stenosis parameters. Especially, in the combination of several indirect parameters seems to be a promising approach to come closer to a uniform stenosis degree definition of vertebral artery stenosis. However, the study results also show that the single use of color-coded duplex sonography as a screening method for vertebral artery stenosis is not sufficient so far, because it still misses too many stenoses. Currently, it is suitable as a supplementary procedure in addition to a diagnostic angiography to obtain sonographic comparison values. Based on these comparison values, reliable follow-up color-coded duplex sonographic examinations can be carried out.

## 2 Einleitung

### 2.1 Arteriosklerose

Nach Angabe der World Health Organization (WHO) stellen die Koronare Herzkrankheit und der Schlaganfall bereits seit 15 Jahren weltweit die häufigste Todesursache dar. Im Jahr 2016 waren diese beiden Folgeerkrankungen der Arteriosklerose allein für 15,2 Millionen der insgesamt 56,9 Millionen und folglich für mehr als ein Viertel aller Todesfälle auf der Welt verantwortlich [1]. In den USA und der übrigen westlichen Welt ist die Atherosklerose, die mit Abstand häufigste Unterform der Arteriosklerose, zudem die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität [2]. Hinzu kommt, dass sich die industrialisierte Welt in einem demographischen Wandel befindet und die allgemeine Lebenserwartung weiter zunimmt. Demzufolge werden die Arteriosklerose und ihre Folgeerkrankungen – wie der Schlaganfall – in Zukunft immer mehr an Bedeutung gewinnen und das Gesundheitssystem vor neue Herausforderungen stellen [3]. Denn das Lebensalter stellt an sich bereits einen wichtigen Hauptrisikofaktor für die Progression atherosklerotischer Plaques dar [4]. Als weitere Folgeerkrankungen der Arteriosklerose gelten unter anderem auch der Myokardinfarkt, die Niereninsuffizienz und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) [5-6].

Der aus dem Griechischen stammende Begriff „Arteriosklerose“ (von griechisch *arteria* = „Gefäß“, *skleros* = „hart“) ist ein Oberbegriff für arterielle Gefäßerkrankungen, welche mit fibrösen Umbauprozessen innerhalb der Gefäßwand einhergehen. Neben der Atherosklerose zählen auch die Mönckeberg-Mediasklerose, die Arteriolosklerose sowie weitere Manifestationen der hypertonen Vaskulopathie zu den wesentlichen Unterformen der Arteriosklerose [5]. Die Atherosklerose wird aufgrund ihres häufigen Vorkommens nicht selten fälschlicherweise synonym für die Arteriosklerose verwendet und beschreibt einen chronisch entzündlichen Prozess innerhalb der Intima der Gefäßwand [5]. Nach der WHO wird die Atherosklerose folgendermaßen definiert:

*Atherosclerosis is a variable combination of changes of the intima of arteries (as distinguished from arterioles) consisting of the focal accumulation of lipids, complex carbohydrates, blood and blood products, fibrous tissue and calcium deposits, and associated with medial changes. [7]*

Laut dieser Definition der WHO aus dem Jahr 1958 ist die Atherosklerose also eine variable Kombination von Veränderungen der arteriellen Intima, welche aus fokalen Lipidakkumulationen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe sowie Calciumeinlagerungen besteht und mit Veränderungen der Media assoziiert ist. Anhand der charakteristisch auftretenden histologischen Veränderungen während ihrer Progression klassifizierten Stary et al. die atherosklerotischen Läsionen in sechs unterschiedliche Läsionstypen, welche im entzündlichen Prozess stadienartig durchlaufen werden [8-9] (siehe Abb. 1).

Nomenklatur und überwiegende histologische Befunde	Entwicklungsprozess	Wachstumsmechanismus	Frühestes Auftreten	Klinische Korrelation
<b>Typ-I-Läsion (initiale Läsion):</b> Einzelne Makrophagen und Schaumzellen	I ↓ II ↓ III ↓ IV	Hauptsächlich durch Lipidakkumulation	Ab der ersten Lebensdekade	Klinisch stumm
<b>Typ-II-Läsion (fatty streaks):</b> Hauptsächlich intrazelluläre Lipidakkumulation				
<b>Typ-III-Läsion (intermediäre Läsion):</b> Veränderungen wie bei Typ-II-Läsionen + kleine extrazelluläre Lipidpools			Ab der dritten Lebensdekade	
<b>Typ-IV-Läsion (Atherom):</b> Veränderungen wie bei Typ-II-Läsionen + extrazellulärer Lipidkern		Beschleunigte Zunahme von glatter Muskulatur und Kollagen	Ab der vierten Lebensdekade	Klinisch stumm oder klinische Manifestation
<b>Typ-V-Läsion (Fibroatherom):</b> Lipidkern und fibröse Schicht, oder multiple Lipidkerne und fibröse Schichten, oder überwiegend kalzifiziert, oder überwiegend fibrös				
<b>Typ-VI-Läsion (komplizierte Läsion):</b> Oberflächendefekte, Hämatome, Hämorrhagien, Thromben		Thrombose- und Hämatombildung		

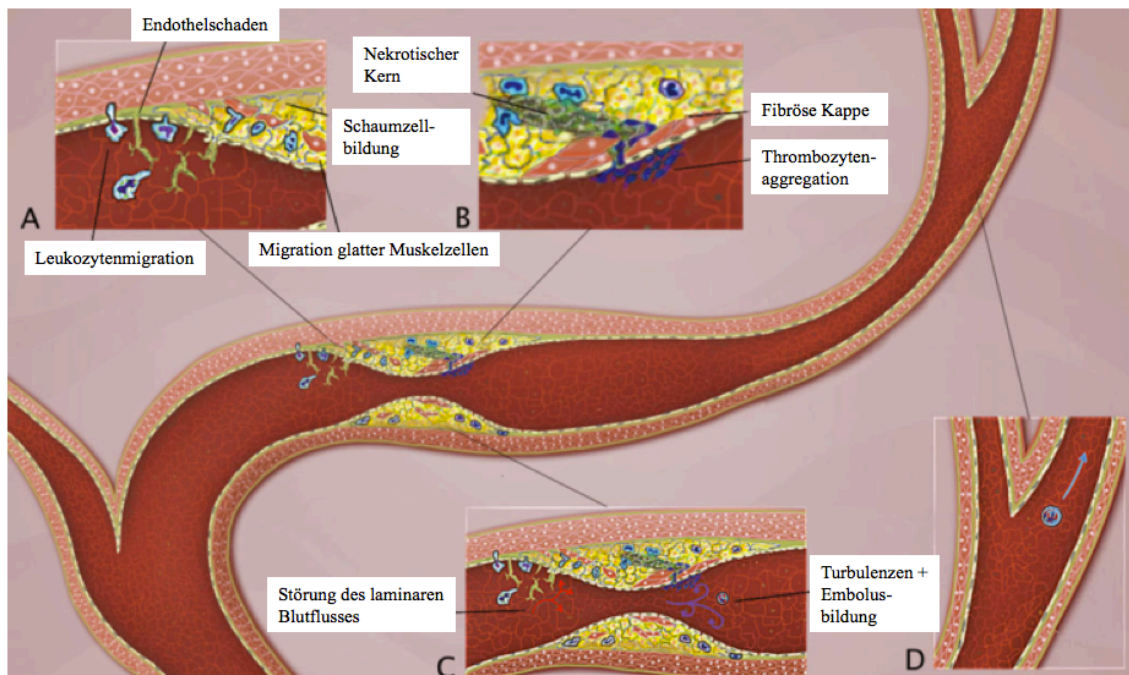
**Abb. 1: Histologische Klassifizierung und Progression atherosklerotischer Läsionen nach Stary [9]**

Die erste Spalte zeigt die Einteilung der atherosklerotischen Läsionen in sechs verschiedene Typen. Anhand ihrer Histologie erfolgt eine Einstufung in die Läsionstypen I bis VI. In der zweiten Spalte wird der stadienartige Progressionsverlauf der einzelnen Typen dargestellt. Das Schaubild zeigt, dass die sechs Läsionstypen fortlaufend ineinander übergehen. Die Typ-IV-Läsion kann jedoch auch die Typ-V-Läsion überspringen und direkt in die Typ-VI-Läsion übergehen, welche sich wiederum in die Typ-V-Läsion zurückentwickeln und auf diese Weise stabilisieren kann. Je nach vorliegendem Typ weisen die Läsionen verschiedene Wachstumsmechanismen auf (Spalte 3) und treten typischerweise zu bestimmten Zeitpunkten im Laufe des Lebens auf (Spalte 4). Während die ersten drei Läsionstypen zumeist unbemerkt ablaufen, kann es ab der Typ-IV-Läsion zur klinischen Manifestation der Atherosklerose kommen (Spalte 5).

Jedoch konnten die genauen Abläufe der atherosklerotischen Pathogenese bis heute immer noch nicht gänzlich aufgeklärt werden [10], obwohl diesbezüglich bereits einige Hypothesen aufgestellt bzw. wieder angepasst wurden. Nach dem aktuellen Stand der Forschung liegt der Atherosklerose eine Endotheldysfunktion zugrunde, welche durch zahlreiche Risikofaktoren begünstigt wird [11]: neben dem Alter und einem erhöhten systolischen Blutdruck zählen das männliche Geschlecht, das Gesamtcholesterin, das Rauchen, ein hoher Body-Mass-Index, der Diabetes mellitus und ein erniedrigtes *high density lipoprotein* – also ein erniedrigter Wert des Lipoproteins hoher Dichte – zu den wesentlichen Risikofaktoren, die ein Fortschreiten der Atherosklerose bewirken [4-5]. In den Ländern mit hohem Einkommen haben Debus et al. das Rauchen als den Risikofaktor mit dem höchsten und die Hypercholesterinämie als den Risikofaktor mit dem geringsten Einfluss auf die Entwicklung der pAVK hervorgehoben [5].

Es kommt insbesondere an den Gefäßabgängen – den Prädispositionsstellen der Atherosklerose – zu einer chronischen Belastung und schließlich zur Dysfunktion des Endothels. Auf diese Weise steigert sich die Permeabilität des Endothels und es entstehen Endothelläsionen, welche eine Migration von Entzündungszellen, wie Monozyten und Lymphozyten, begünstigen [10, 12]. Durch diese Endothelläsionen wird vermehrt *low density lipoprotein*, also vermehrt Lipoprotein geringer Dichte, in die Intima eingelagert und dort durch freie Radikale oxidiert [12]. Der andauernde oxidative Stress führt nun zur endothelialen Ausschüttung von Cytokinen, welche wiederum die Expression von Adhäsionsfaktoren für Monozyten und Lymphozyten induziert. Die Monozyten gelangen in das subendotheliale Gewebe und differenzieren dort zu Makrophagen, die das oxidierte *low density lipoprotein* phagozytieren, wodurch Schaumzellen entstehen [12]. Diese Schaumzellen lagern sich in mehreren Schichten zu sogenannten *fatty streaks* zusammen, welche auch makroskopisch als gelbe Streifen oder Flecken im Gefäßinneren zu erkennen sind [8]. Daneben bewirken die eingewanderten Lymphozyten eine Entzündungsreaktion in der Gefäßwand, wodurch unter dem Einfluss von Cytokinen und Wachstumsfaktoren glatte Muskelzellen der Media proliferieren, die Intima infiltrieren und dort vermehrt fibröses Gewebe ausbilden [13]. Die so entstandene stenosierende Plaque unterliegt bei fortschreitender Atherosklerose einem Wachstumsprozess und bewirkt die zunehmende Stenosierung des Gefäßlumens. Im weiteren Verlauf kann es zu einem Einreißen der in Mitleidenschaft gezogenen Intima kommen, wodurch thrombogenes Kollagen freigelegt wird, was durch Ausbildung eines Thrombus eine fortschreitende Stenosierung des Gefäßes bewirkt [10]. Neben der sich kontinuierlich entwickelnden Gefäßstenose besteht

zudem die Gefahr einer akut auftretenden Plaqueruptur, welche einen raschen Verschluss des Gefäßes durch lokale Thrombusausbildung oder einen Verschluss in weiter distal gelegenen Abschnitten des Gefäßes durch das Verschleppen eines Embolus bewirken kann [10]. In Abbildung 2 werden die pathophysiologischen Abläufe der Atherosklerose am Beispiel einer intrakraniell gelegenen atherosklerotischen Läsion nach Gonzalez et al. zusammenfassend graphisch veranschaulicht [10].



**Abb. 2: Pathophysiologie der intrakraniellen Atherosklerose nach Gonzalez [10]**  
(mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature AG & Co. KGaA)

**A:** Durch das geschädigte Endothel und die gesteigerte Permeabilität kommt es zur vermehrten Adhäsion von Monozyten und Lymphozyten, welche bis in das subendotheliale Gewebe vordringen können. Dort kommt es zur Lipidaufnahme durch Makrophagen und somit zur Ausbildung von Schaumzellen. Über die Ausschüttung von Cytokinen und Wachstumsfaktoren führt dies schließlich zur Proliferation und zur Migration glatter Muskelzellen. **B:** Die fibröse Kappe bedeckt eine Mischung aus Leukozyten, Lipiden und nekrotischem Gewebe, welche bei Ruptur zur Thrombozytenaggregation und Embolusbildung führen kann. **C, D:** Durch Störungen des laminaren Blutflusses entstehen Turbulenzen sowie auf das Endothel einwirkende Scherkräfte, welche in einer fortlaufenden Schädigung des Endothels und der Arterienwand resultieren. Schließlich führt die zunehmende Gefäßstenose – bzw. die Ausbildung eines Embolus – zu einer Minderperfusion und in der Folge zum Auftreten von Schlaganfällen.

## 2.2 Atherosklerose der hirnversorgenden Arterien und Schlaganfall

Die Arteria carotis interna (ACI) ist im sogenannten Karotisstromgebiet für die arterielle Versorgung der in der vorderen und mittleren Schädelgrube gelegenen Gehirnteile verantwortlich. Die Gehirnteile der hinteren Schädelgrube werden hingegen im sogenannten vertebrobasilären Stromgebiet durch die beiden Vertebralarterien und die

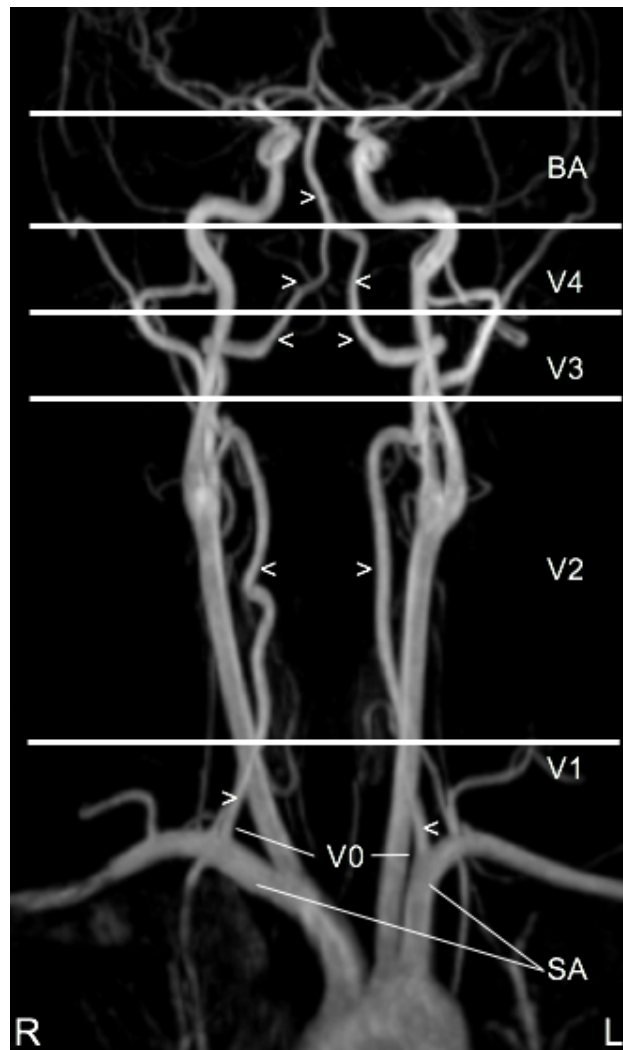
Arteria basilaris (BA) arteriell versorgt [14]. Die atherosklerotischen Veränderungen der Gefäße betreffen häufig die hirnversorgenden Arterien und stellen eine wichtige Ursache des Schlaganfalles dar [15]. Am häufigsten ist dabei die ACI von atherosklerotischen Stenosierungen betroffen, die Arteria vertebralis (VA) dagegen etwas seltener. Bezüglich der Prävalenz der Karotisstenose in der Allgemeinbevölkerung gab es im Gegensatz zur Stenose der VA bereits einige Studien, deren Ergebnisse von 2 bis 18 % reichen [16]. In den USA wurden beispielsweise in einer umfangreichen Erhebung 3.291.382 Personen mittels Ultraschall auf eine mindestens 50%ige Stenose der ACI gescreent, welche eine durchschnittliche Prävalenz von 4,2 % bei Männern und von 3,4 % bei Frauen zeigte. Die Prävalenz der Vertebralisstenose wurde hingegen nicht untersucht [17]. Die wenigen Studien, die zur Prävalenz der Vertebralisstenose vorliegen, basieren überwiegend auf Kollektiven von Patienten mit zuvor stattgehabtem Schlaganfall im vertebrobasilären Stromgebiet. Koch et al. konnten jedoch in einem breiteren Kollektiv von Patienten, die sich aus den verschiedensten Gründen in einem ambulanten Ultraschalllabor vorstellten, bei 8,2 % eine Vertebralisabgangsstenose von mindestens 50 % oder einen Verschluss der VA feststellen. Im Vergleich wies diese Arbeitsgruppe bei 18,9 % dieses Kollektivs eine Stenose der ACI von mindestens 50 % oder einen Verschluss des Gefäßes nach [16].

Im Verlauf der Erkrankung können die atherosklerotischen Gefäßveränderungen in den hirnversorgenden Arterien schließlich zum Auftreten eines Schlaganfalles führen [15]. Generell wird zwischen ischämischen (ca. 80 %) und hämorrhagischen (ca. 20 %) Schlaganfällen unterschieden [18]. Mit 26 % ereignet sich etwa jeder vierte ischämische Schlaganfall im vertebrobasilären Stromgebiet und mit 68 % die deutliche Mehrzahl im Karotisstromgebiet [19]. Dabei ist der Vertebralisabgang besonders hervorzuheben, da Stenosen der Vertebralarterien typischerweise an deren Ursprung lokalisiert sind und für 9 % aller Schlaganfälle und transitorischen ischämischen Attacken im vertebrobasilären Stromgebiet direkt verantwortlich sind [16, 20]. Die Mortalität nach einem Schlaganfall in diesem Stromgebiet beträgt 20 bis 30 % [21-23]. Etwa jeder dritte der dort lokalisierten Insulte kann mit einem thromboembolischen Geschehen aus einer atherosklerotischen Stenose einer Vertebralarterie in Verbindung gebracht werden [24]. Außerdem besteht für Patienten nach einem dort aufgetretenen Ereignis ein deutlich erhöhtes Risiko für ein frühzeitiges Rezidiv, falls eine Gefäßstenose von mindestens 50 % vorliegt [24-26]. Im Vergleich zu einem auftretenden Ereignis im Karotisstromgebiet ist die Prognose nach einem Ereignis im vertebrobasilären Stromgebiet aufgrund des höheren Rezidivrisikos und der höheren Mortalitätsrate deutlich schlechter [26-28].

## 2.3 Anatomischer Verlauf der Vertebralarterien

Als dorsal entspringender Ast der Arteria subclavia (SA) verläuft die paarig angelegte VA links- und rechtsseitig entlang der Halswirbelsäule nach kranial [29]. Anhand typischer anatomischer Landmarken erfolgt dabei je nach Autor eine Einteilung der VA in vier oder fünf unterschiedliche Gefäßabschnitte, die auch als Segmente bezeichnet werden. Der für diese Studie relevante Unterschied zwischen diesen verschiedenen Einteilungen besteht lediglich darin, dass einige Autoren den unmittelbaren Abgang der VA aus der SA als ein eigenständiges Segment ansehen und als V0 bezeichnen, während andere Autoren den Abgang als Teil des V1-Segmentes betrachten. Diese Kenntnis ist wichtig, damit es in der weiteren Lektüre diesbezüglich nicht zu Verständnisproblemen kommt, da die zitierten Autoren entweder die eine oder die andere Einteilung für ihre Studien verwendeten. Bei den übrigen Segmenten V2 bis V4 gibt es hingegen keine relevanten Unterschiede in der Einteilung.

In dieser Studie wird die VA in die fünf anatomischen Segmente V0 bis V4 eingeteilt, wobei – falls an entsprechender Stelle nicht anders angegeben – die Segmente V0 und V1 zusammen als „Vertebralisabgang“ bezeichnet werden. Der unmittelbare Abgang der VA aus der SA stellt dabei das Segment V0 dar [30]. Der nachfolgende leicht gebogene bzw. S-förmige Verlauf bis zum Eintritt in das Foramen costotransversarium des sechsten Halswirbels bildet mit der Pars praevertebralis den präkanalikulären Vertebralisabschnitt (V1) [31]. Der sich anschließende kanalikuläre Vertebralisabschnitt (V2) wird durch die Pars transversaria gebildet, die den weiteren Verlauf der VA durch den Vertebralkanal der Halswirbelsäule zwischen dem sechsten und dem zweiten Halswirbel darstellt [30]. Nach Verlassen des Vertebralkanals durch das Foramen costotransversarium des zweiten Halswirbels formt die VA bis zum Foramen magnum des Schädels die sogenannte Atlasschlinge (V3), welche auch als Pars atlantica bezeichnet wird [31]. Ihr folgt nach dem gemeinsamen Durchtritt mit dem Hirnstamm durch das Foramen magnum ins Schädelinnere die Pars intracranialis, welche den intrakraniellen Vertebralisabschnitt (V4) bildet [32]. Am Unterrand des Pons vereinigt sich die ipsilaterale VA schließlich mit der kontralateralen VA zur unpaarig verlaufenden BA, nachdem sie im Regelfall etwa 15 mm zuvor – mit der Arteria inferior posterior cerebelli (PICA) – ihren größten Ast abgegeben hat [14, 32]. Der normale anatomische Verlauf und die Bezeichnung der fünf verschiedenen Vertebralisabschnitte (V0 bis V4) ist in Abbildung 3 anhand eines Ausschnittes einer Magnetresonanztomographie (MRA) der hirnversorgenden Arterien veranschaulicht.



**Abb. 3: Normale Anatomie und Bezeichnung der verschiedenen Vertebralisabschnitte (V0 bis V4)**

Magnetresonananzangiographie der hirnversorgenden arteriellen Gefäße, Normalbefund (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. W. Reith, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar). **BA** = Arteria basilaris, **L** = Links, **R** = Rechts, **SA** = Arteria subclavia, **V0** = Unmittelbarer Vertebralisabgang, **V1** = Präkanalikulärer Vertebralisabschnitt, **V2** = Kanalikulärer Vertebralisabschnitt, **V3** = Atlasschlinge, **V4** = Intrakranieller Vertebralisabschnitt

## 2.4 Diagnostik der Vertebralisstenose

Obwohl die intraarteriell durchgeführte digitale Subtraktionsangiographie (DSA) meist nur größeren Kliniken und Zentren zur Verfügung steht, stellt sie dennoch nach wie vor den gegenwärtigen Goldstandard der zerebrovaskulären Bildgebung und der Diagnostik der Vertebralisstenose dar [33-34]. Durch den Einsatz von Röntgenstrahlen und der Gabe eines Kontrastmittels ermöglicht die DSA eine nahezu selektive Darstellung der Gefäße [35]. Durch das intraarterielle Vorschieben eines Katheters bis zum Abgang der VA aus der SA lässt sich das Kontrastmittel gezielt applizieren, wodurch etwaige Gefäßstenosen



am deutlichsten dargestellt werden können. Dies ist durch eine digitale Subtraktion der nicht mit Kontrastmittel gefüllten Strukturen aus dem erzeugten Bild möglich [36]. Auf diese Weise können störende Elemente aus dem Bild entfernt und die zu beurteilenden Gefäßabschnitte detailliert dargestellt werden. Diese elegante Methode der vaskulären Bildgebung erfordert allerdings eine hohe Strahlenbelastung und bringt zudem die größte Invasivität aller Angiographieverfahren mit sich. Diese Invasivität ermöglicht es jedoch auch, im Bedarfsfall in derselben Angiographiesitzung intervenieren und gegebenenfalls eine Angioplastie durchführen zu können [34]. Allerdings birgt die DSA durch ihre Invasivität ein zwar geringfügiges, aber nicht zu vernachlässigendes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko [24, 37]. Das Risiko eines iatrogen ausgelösten Schlaganfalles während einer intraarteriellen Angiographie beträgt bis zu 2 % [27, 38].

Neben der DSA stehen mit der computertomographischen Angiographie (CTA) und der MRA noch zwei weitere Angiographieverfahren zur bildgebenden Diagnostik der Vertebralisstenose zur Verfügung. Sowohl die CTA als auch die MRA weisen eine geringere Invasivität als die DSA auf, da sie keine intraarterielle Kontrastmittelgabe erfordern. Die CTA ist ein relativ kostengünstiges und weit verbreitetes Verfahren der Angiographie [24]. Sie ist jedoch durch den notwendigen Einsatz von Röntgenstrahlen mit einer Strahlenexposition verbunden und erfordert die intravenöse Applikation eines potentiell nephrotoxischen Kontrastmittels [39]. Durch diese intravenöse Verabreichung des Kontrastmittels wird die CTA im Gegensatz zur intraarteriell durchgeführten DSA als minimalinvasiv bezeichnet. Die MRA kann hingegen sowohl mit als auch ohne Gabe von Kontrastmittel erfolgen und zeichnet sich durch die fehlende Strahlenbelastung aus [24]. Als Nachteile der MRA können allerdings die geringe Verfügbarkeit, die lange Untersuchungsdauer – und die damit verbundene Artefaktanfälligkeit – sowie der hohe Kostenaufwand angesehen werden [24]. Darüber hinaus ist die MRA bei Patienten mit bestimmten Herzschrittmachern oder gewissen metallischen Gegenständen im Körper kontraindiziert und für Patienten, die unter Klaustrophobie leiden, nicht geeignet [24, 39].

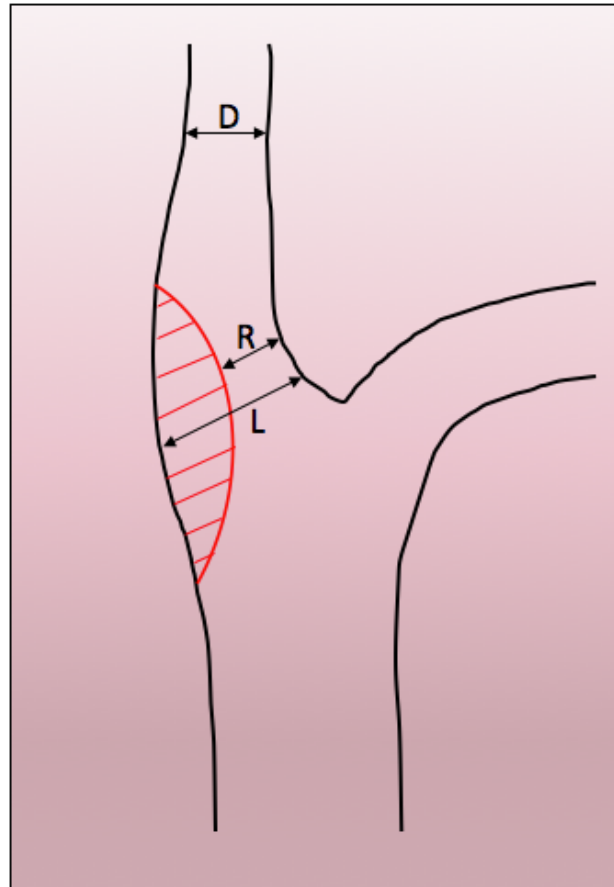
Neben den drei genannten Angiographieverfahren ist mit der Sonographie noch eine weitere Alternative zur bildgebenden Diagnostik der Vertebralisstenose aus der Diagnostik der Karotisstenose bekannt. Die Vorteile der Sonographie liegen in der weiten Verbreitung, der kostengünstigen Durchführbarkeit der Ultraschalluntersuchungen und dem Fehlen der angiographischen Kontraindikationen [40]. Zudem weist die Sonographie weder eine Invasivität noch eine Strahlenbelastung auf und ermöglicht eine schnelle Durchführbarkeit der Untersuchung, welche auch direkt am Patientenbett erfolgen kann

[24, 41]. Darüber hinaus ist es mithilfe der Sonographie möglich, die hämodynamischen Strömungsverhältnisse innerhalb der extrakraniellen und intrakraniellen Anteile des vertebrobasilären Stromgebietes in Echtzeit zu beurteilen [27]. Aus diesen Gründen eignet sich die Sonographie hervorragend, um nicht invasive Verlaufsuntersuchungen einer konservativ bzw. interventionell therapierten Vertebralisstenose durchzuführen. Folglich steht mit der Sonographie eine ernstzunehmende Alternative in der Bildgebung der Vertebralisstenose zur Verfügung, welche im Vergleich mit den angiographischen Bildgebungsverfahren zahlreiche Vorteile bietet. Deshalb ist es dringend erforderlich, verlässliche und standardisierte duplexsonographische Kriterien zu etablieren, um eine zuverlässige Ultraschalldiagnostik der Vertebralisstenose zu ermöglichen [40].

## 2.5 Ultraschallkriterien der Karotisstenose

Im Gegensatz zur VA wurden für die ACI klare Ultraschallkriterien publiziert, die eine einheitliche Graduierung von Karotisstenosen ermöglichen. Hierzu wurden zunächst verschiedene Definitionen des Stenosegrades nebeneinander benutzt, was nicht selten zu Verwirrungen führte [42]. So wurden in Deutschland ab 1986 die Ultraschallkriterien der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) verwendet, welche sich auf den lokalen Stenosegrad des ursprünglichen Gefäßlumens der ACI bezogen [42]. Die 1998 veröffentlichte Stenosegrad-Definition des *European Carotid Surgery Trial* (ECST) bezog sich ebenfalls auf die lokale Reduktion des Gefäßdurchmessers, sodass sich die angepassten Ultraschallkriterien der DEGUM auch an dieser orientierten [43]. Neben dieser damals im deutschsprachigen Raum genutzten Stenosegrad-Definition existiert allerdings noch eine weitere Definition des *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) im angloamerikanischen Raum. Nach NASCET wird der Stenosegrad nicht in Relation zum ursprünglichen Gefäßlumen sondern in Relation zum distalen Lumen der ACI bestimmt [44] (siehe Abb. 4). Obwohl es durch die beiden nachfolgenden Formeln semiquantitativ möglich ist, näherungsweise von der NASCET- auf die ECST-Definition – bzw. umgekehrt – umzurechnen [45], wurde es dennoch erforderlich, eine einheitliche und allgemein gültige Stenosegrad-Definition der Stenose der ACI zu etablieren:

$$ECST\% = 40 + 0,6 \times NASCET\% \quad \text{bzw.} \quad NASCET\% = (ECST - 40)\% \div 0,6$$



**Abb. 4: Verschiedene Stenosegrad-Definitionen der ACI nach Widder [46]**

Nach ECST bezieht sich der lokale Stenosegrad auf das ursprüngliche Lumen. Nach NASCET bezieht sich der distale Stenosegrad auf das distale Lumen. **D** = Distaler Gefäßdurchmesser, **L** = Lokaler Gefäßdurchmesser, **R** = Residualer Gefäßdurchmesser

Aus diesem Grund nahmen Arning et al. im Jahr 2010 im Auftrag der DEGUM eine Neuformulierung und eine Ergänzung der duplexsonographischen Stenosekriterien der Stenose der ACI vor [42]. Zunächst empfiehlt sich eine Einteilung der hämodynamischen Stenosekriterien in direkte und indirekte Kriterien, welche mithilfe der Doppler- und Duplexsonographie erfasst werden können [42, 47]. Die direkten hämodynamischen Kriterien sind bereits ab einem Stenosegrad von ca. 20 % (NASCET) nachweisbar und bestehen aus quantitativen und qualitativen Strömungsveränderungen, die im stenotierten Gefäßabschnitt selbst oder unmittelbar poststenotisch auftreten können. Der Nachweis von vaskulären Umgehungskreisläufen, welche sich nur bei einer hämodynamischen Beeinträchtigung des regulären Kreislaufes ausbilden, stellt hingegen ein indirektes Stenosekriterium dar. Daneben zählt die in den vor- bzw. nachgeschalteten Abschnitten des stenotierten Gefäßes messbare Abnahme des Strömungsvolumens, welche erst ab einem Stenosegrad von ca. 70 % (NASCET) nachweisbar ist, ebenfalls zu den indirekten Stenosekriterien [42].

Die Stenosegraduierung der ACI verfolgt einen multiparametrischen Ansatz, sodass sich die einzelnen Ultraschallkriterien gegenseitig ergänzen. So können Fehlbeurteilungen, wie sie bei alleiniger Anwendung eines Kriteriums auftreten können, vermieden werden [42]. Arning et al. haben die unterschiedlichen sonographischen Kriterien nach ihrer Zuverlässigkeit in fünf Haupt- und fünf Zusatzkriterien unterteilt, die in Zusammenschau aller erhobenen Befunde eine Unterteilung in mehrere, gut voneinander abgrenzbare Stenosegrade ermöglichen [42] (siehe Tab. 1).

**Tab. 1: Stenosegraduierung der ACI nach Arning [42]**

Stenosegrad (NASCET-Definition) (%)		10	20–40	50	60	70	80	90	Verschluss
Stenosegrad alt (ECST-Definition) (%)		45	50–60	70	75	80	90	95	Verschluss
Hauptkriterien	1. B-Bild	+++	+						
	2. Farbdoppler-Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
	3. Systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/sec) ca.			200	250	300	350–400	100–500	
	4. Systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch (cm/sec)					> 50	< 50	< 30	
	5. Kollateralen und Vorstufen (Periorbitalarterien/Arteria cerebri anterior)					(+)	++	+++	+++
Zusatzkriterien	6. Diastolische Strömungsverlangsamung prästenotisch (Arteria carotis communis)					(+)	++	+++	+++
	7. Strömungsstörungen poststenotisch			+	+	++	+++	(+)	
	8. Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/sec) ca.			bis 100	bis 100	über 100	über 100		
	9. Konfetti-Zeichen				(+)	++	++		
	10. Stenoseindex ACI/Arteria carotis communis			≥ 2	≥ 2	≥ 4	≥ 4		

Letztendlich hat sich im Jahr 2012 eine interdisziplinäre Expertengruppe in der „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose“ endgültig darauf verständigt, nur noch die Graduierung der Stenose der ACI anhand der NASCET-Definition zu empfehlen [48].

## 2.6 Fragestellungen und Studienziele

Für die Definition einer Vertebralisstenose existieren im Gegensatz zur Karotisstenose bislang keine allgemein gültigen Ultraschallkriterien. Deren Etablierung wäre jedoch essentiell, um eine nicht invasive Diagnosestellung zu ermöglichen und um zuverlässige Ergebnisse in den Verlaufsuntersuchungen einer Vertebralisstenose zu erhalten. Ziel der vorliegenden Dissertation ist es daher, die Wertigkeit direkter und indirekter Parameter in der duplexsonographischen Detektion und Graduierung der Abgangsstenose der VA zu untersuchen und folgende Fragen zu bearbeiten:

1. Wie häufig lassen sich folgende indirekte Stenoseparameter in einem gemischten Kollektiv aus Patienten mit und ohne Vorliegen einer Abgangsstenose der VA unterschiedlichen Ausmaßes darstellen?
  - Turbulenzen im Abgang der VA (V0/V1)
  - Turbulenzen im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)
  - Verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)
  - Verzögerter systolischer Anstieg im intrakraniellen Abschnitt der VA (V4)
  - Pendelfluss im intrakraniellen Abschnitt der VA (V4) oder in der BA
2. Kommen diese indirekten Stenoseparameter bei Patienten mit niedriggradiger, mittelgradiger, hochgradiger oder ohne Abgangsstenose der VA unterschiedlich häufig vor?
3. Kommen diese indirekten Stenoseparameter bei Patienten mit hochgradiger oder nicht hochgradiger Abgangsstenose der VA unterschiedlich häufig vor?
4. Wie lässt sich das Vorkommen bzw. die Trennschärfe des Stenosevorkommens der einzelnen indirekten Stenoseparameter miteinander vergleichend beurteilen?
5. Wie lassen sich die indirekten Parameter im Vergleich zur systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeit im Abgang (V0/V1) und im kanalikulären Abschnitt der VA (V2) als Stenosekriterien beurteilen?
6. Lässt sich eine Kombination von Stenoseparametern finden, die das Vorliegen einer Abgangsstenose der VA wahrscheinlich macht? Wie wahrscheinlich?
7. Wie lässt sich die duplexsonographische Beurteilung der Abgangsstenose der VA allgemein bewerten? Welche Stärken und welche Einschränkungen sind unter Berücksichtigung aller sonographischen Parameter zu diskutieren?

## **3 Material und Methodik**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv der vorliegenden retrospektiven Studie wurde mithilfe des Klinikinformationssystems SAP IS-H/i.s.h.med, welches am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar genutzt wird, erarbeitet. Die Recherche beschränkte sich auf den Zeitraum von Juni 2013 bis Juli 2015. Am Klinikum für Neurologie wurden zunächst zahlreiche Arztbriefe des zugehörigen Patientenstammes auf das Vorhandensein einer diagnostizierten Stenose des Vertebralisabganges durchsucht. Zudem wurden zahlreiche Untersuchungsprotokolle der klinikintern durchgeführten extrakraniellen farbkodierten Duplexsonographie auf die Dokumentation einer solchen Abgangsstenose begutachtet. Diese sonographischen Untersuchungen erfolgten allerdings aufgrund verschiedenster Indikationen und wurden nicht zwingend zur Abklärung einer Abgangsstenose der VA vorgenommen.

Anschließend wurde mithilfe der im Klinikinformationssystem verfügbaren Dokumente überprüft, ob bei den potenziell für die Studie infrage kommenden Patienten sowohl eine extrakranielle farbkodierte Duplexsonographie als auch eine möglichst zeitnahe zusätzliche Art der angiographischen Bildgebung der Vertebralarterien erfolgte. Als zusätzliche Angiographieverfahren kamen die DSA, die MRA sowie die CTA in Betracht, welche fast ausschließlich in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar stattfanden. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden bildgebenden Untersuchungsverfahren durfte den vorgegebenen maximalen Zeitraum von zwei Monaten nicht überschreiten. Neben den Patientenfällen mit einer diagnostizierten Stenose des Vertebralisabganges wurden zur Kontrolle auch Patientenfälle herausgesucht, bei denen keine Abgangsstenose der VA vorlag. Um dabei vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, musste in diesen Fällen ebenfalls sowohl eine extrakranielle farbkodierte Duplexsonographie als auch eine zusätzliche angiographische Vertebralisbildgebung innerhalb des vorgegebenen zeitlichen Intervalls erfolgt sein.

## **3.2 Datenbank**

### **3.2.1 Bildung von Fällen aus den Patientendaten**

Mithilfe der Software IBM SPSS Statistics 22 wurde das Patientenkollektiv in einer Datenbank erfasst. Wenn alle erforderlichen Einschlusskriterien der vorliegenden Studie (vgl. Abschnitt 3.3) erfüllt wurden, wurde jeder Patient, der eine einseitige Stenose bzw. keine Stenose des Vertebralisabganges aufwies, mit der jeweiligen Seite als ein separater Fall in die Datenbank aufgenommen. Wenn darüber hinaus auch die nicht stenosierte kontralaterale VA untersucht wurde und erneut alle notwendigen Kriterien erfüllt wurden, wurde auch dies als neuer separater Fall in die Datenbank aufgenommen. Bei Patienten, die eine beidseitige Stenose des Vertebralisabganges bzw. beidseits keine solche Stenose aufwiesen, wurde jede Seite getrennt als separater Fall in die Datenbank aufgenommen. Wenn bei einem Patienten nach bereits erfolgter Aufnahme in die Datenbank ein weiteres Mal sowohl eine extrakranielle farbkodierte Duplexsonographie als auch eine zusätzliche angiographische Bildgebung der entsprechenden VA innerhalb des gesetzten zeitlichen Intervalls erfolgte und wiederum alle notwendigen Kriterien erfüllt wurden, wurde er erneut als separater Fall in die Datenbank aufgenommen.

### **3.2.2 Gruppeneinteilung**

Anhand der zusätzlichen angiographischen Vertebralisbildgebung wurden zunächst alle Fälle, gemäß ihres ermittelten Stenosegrades, in vier verschiedene Stenosegradgruppen des Vertebralisabganges unterteilt. Stenosierungen  $< 50\%$  wurden der Gruppe der niedriggradigen, Stenosierungen von 50 bis 79 % der Gruppe der mittelgradigen und Stenosierungen  $\geq 80\%$  der Gruppe der hochgradigen Stenosen des Vertebralisabganges zugeordnet. Die vierte Gruppe bestand aus der Kontrollgruppe mit jenen Fällen ohne angiographisch nachgewiesene Stenosen. Im nächsten Schritt erfolgte die Validierung des angiographisch ermittelten Stenosegrades, indem einerseits der radiologische Befund herangezogen und andererseits eine erneute Begutachtung des jeweiligen Bildmaterials vorgenommen wurde.

### 3.2.3 Ultraschallparameter

Die im elektronischen Archiv des Klinikums für Neurologie gespeicherten Daten und Messergebnisse der entsprechenden extrakraniellen und intrakraniellen farbkodierten Duplexsonographieuntersuchungen wurden mithilfe des in allen Fällen verwendeten Ultraschallgerätes (Logiq E9, General Electric Company, USA) für jeden einzelnen Fall erneut aufgerufen. Auf diese Weise wurden die folgenden sonographischen Parameter untersucht, ausgewertet und protokolliert:

1. Systolische Flussgeschwindigkeit im Abgang der VA (V0/V1)
2. Diastolische Flussgeschwindigkeit im Abgang der VA (V0/V1)
3. Systolische Flussgeschwindigkeit im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)
4. Diastolische Flussgeschwindigkeit im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)
5. Turbulenzen im Abgang der VA (V0/V1)
6. Turbulenzen im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)
7. Verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)
8. Verzögerter systolischer Anstieg im intrakraniellen Abschnitt der VA (V4)
9. Pendelfluss im intrakraniellen Abschnitt der VA (V4) oder in der BA

Anschließend wurden alle Fälle auf das Vorliegen einer möglichen Kombination aus mindestens zwei der drei duplexsonographischen Parameter – Turbulenzen im Abgang der VA (V0/V1), verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären Abschnitt der VA (V2) und verzögerter systolischer Anstieg im intrakraniellen Abschnitt der VA (V4) – untersucht. Um eine hochgradige ( $\geq 80\%$ ) von einer nicht hochgradigen Stenose des Vertebralisabganges abzugrenzen, wurde außerdem die Wertigkeit eines möglichen Schwellenwertes der systolischen Flussgeschwindigkeit im Abgang der VA (V0/V1) untersucht. Diese Untersuchung erfolgte einerseits für die alleinige Verwendung des Schwellenwertes und andererseits in Kombination mit der zuvor genannten Kombination aus mindestens zwei der drei indirekten duplexsonographischen Stenoseparameter.



### **3.2.4 Weitere Parameter**

Die Datenbank umfasste zudem das Geschlecht der Patienten, das Lebensalter zum Zeitpunkt der beiden bildgebenden Untersuchungen, die Seite der untersuchten VA sowie die verwendete Art der Angiographie. Außerdem wurde in zwei getrennten Parametern erfasst, ob eine mindestens niedriggradige ( $\geq 50\%$ ) bzw. eine mindestens hochgradige Stenose des Vertebralisabganges ( $\geq 80\%$ ) vorlag oder nicht. In einem weiteren Parameter wurde protokolliert, ob neben der untersuchten VA zusätzliche hochgradige Stenosen oder Verschlüsse in weiteren hirnversorgenden arteriellen Gefäßen vorlagen.

### **3.2.5 Verschiedene Auswertungen der Ultraschallparameter**

Zunächst wurden die sonographischen Parameter im Hinblick auf das Gesamtkollektiv einerseits getrennt nach den vier Stenosegradgruppen und andererseits im modifizierten Gruppenvergleich getrennt nach hochgradiger versus nicht hochgradiger Abgangsstenose der VA ( $\geq 80\%$ ) ausgewertet. Daraufhin erfolgte eine entsprechende Auswertung unter Ausschluss von Fällen, die neben der untersuchten VA zusätzliche hochgradige Stenosen oder Verschlüsse in weiteren hirnversorgenden arteriellen Gefäßen aufwiesen.

### **3.2.6 Risikofaktoren der Atherosklerose**

Die im Klinikinformationssystem verfügbaren Patientendokumente wurden auf das Vorliegen von vier relevanten Risikofaktoren der Atherosklerose überprüft und die Ergebnisse in die Datenbank übertragen. Hierzu wurden sowohl klinikinterne als auch klinikexterne Arztbriefe, Ambulanzbriefe, Pflegedokumente, Untersuchungsprotokolle, Untersuchungsbefunde und Anamnesebögen auf das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie, einer Hypercholesterinämie, eines Nikotinabusus sowie eines Diabetes mellitus untersucht. In der Datenbank wurden zudem die beiden Punkte erfasst, ob bei einem Patienten überhaupt Risikofaktoren vorlagen oder ob mindestens zwei der vier genannten Risikofaktoren vorlagen. Die Auswertung der Risikofaktoren erfolgte sowohl im Hinblick auf das Gesamtkollektiv ohne Unterscheidung zwischen vorliegender bzw. fehlender Vertebralisabgangsstenose als auch im Vergleich der Gruppen mit bzw. ohne Vorliegen einer mindestens niedriggradigen Vertebralisabgangsstenose ( $\geq 50\%$ ).

### **3.3 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien**

Es wurden nur Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren zu der vorliegenden Studie zugelassen. Die Vertebralisstenose musste zwingend am Abgang der VA aus der SA lokalisiert sein. Fälle mit zusätzlichen Stenosen im weiteren Verlauf der ipsilateralen VA wurden nicht zu dieser Studie zugelassen. Außerdem wurden ebenfalls Fälle mit einer zuvor erfolgten interventionellen Revaskularisation im vertebrobasilären Stromgebiet jeglicher Art sowie Fälle mit dissektionsbedingten Stenosen der VA von dieser Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren ein Verschluss der VA, eine bereits vorzeitig in der PICA endende VA sowie eine Hypoplasie der VA.

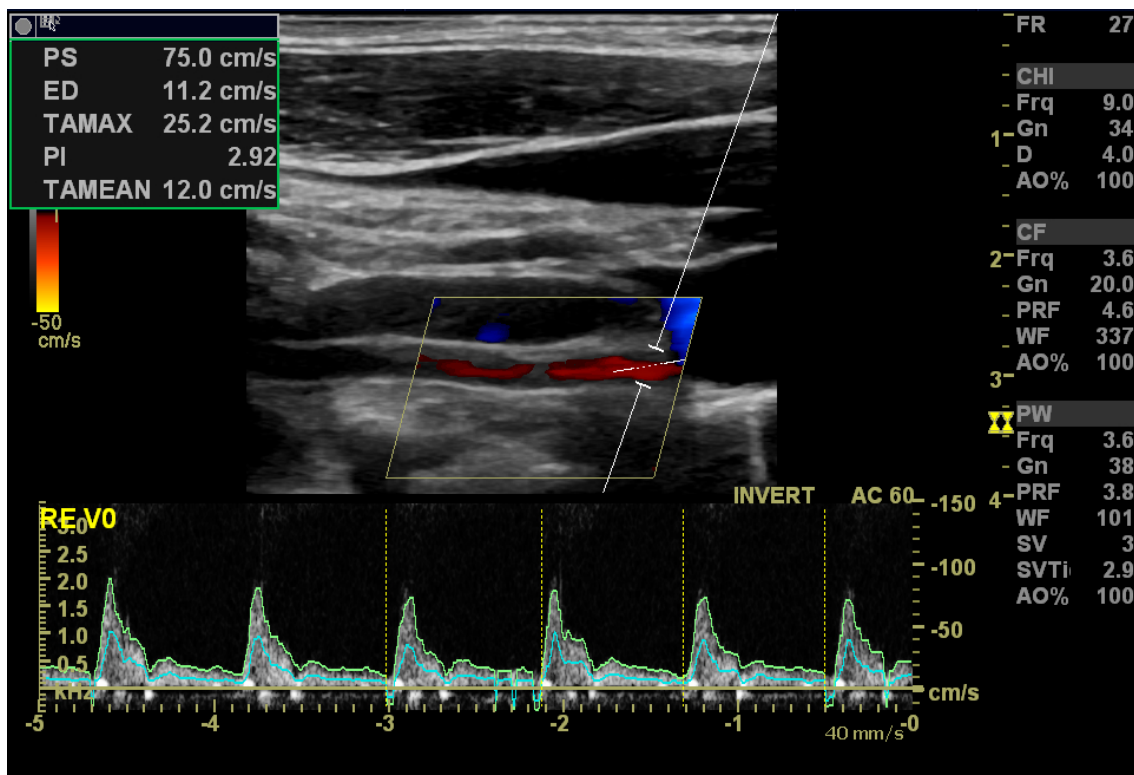
### **3.4 Ablauf der Ultraschalluntersuchungen**

Die der vorliegenden Studie zugrundeliegenden Ultraschalluntersuchungen wurden ausnahmslos in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar durchgeführt. Für diese Ultraschalluntersuchungen wurde in allen Fällen dasselbe Ultraschallgerät (Logiq E9, General Electric Company, USA) verwendet. Zur Beurteilung des vertebrobasilären Stromgebietes erfolgte neben der extrakraniellen auch stets eine transkraniale farbkodierte duplexsonographische Diagnostik. Die Patienten nahmen zu den Ultraschalluntersuchungen eine waagrecht auf dem Rücken liegende Position ein, während der Untersucher am Kopfende saß.

#### **3.4.1 Extrakranielle farbkodierte Duplexsonographie**

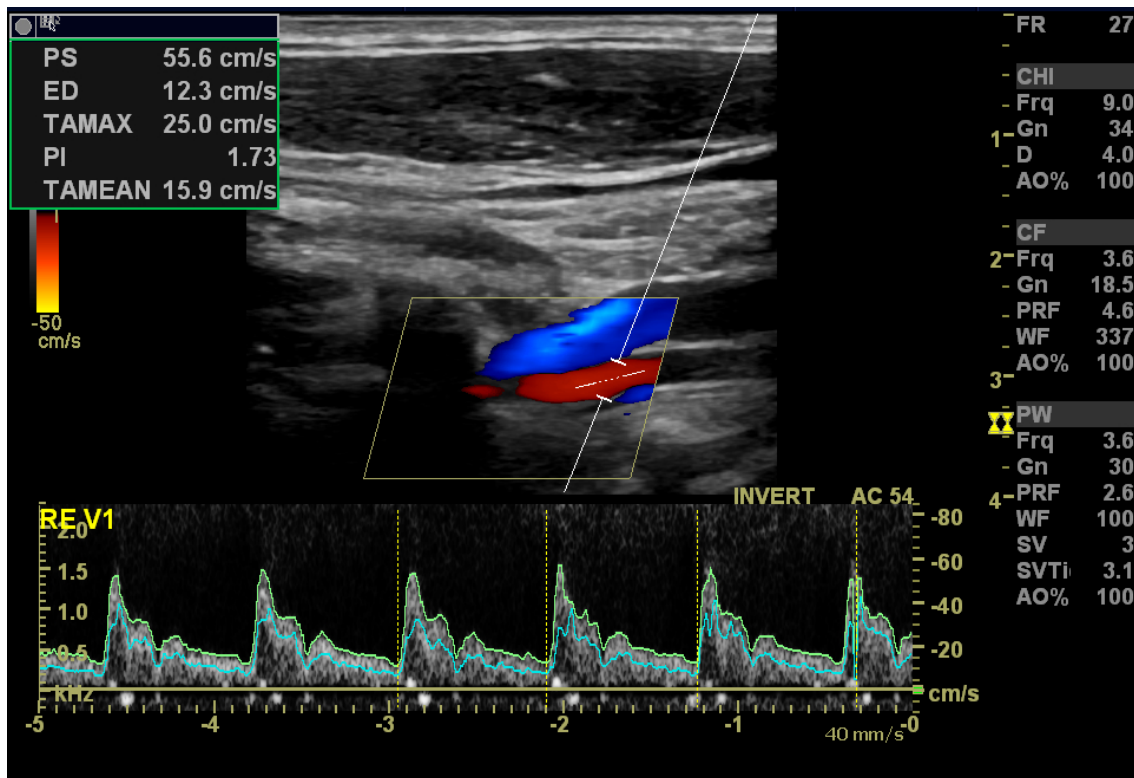
Zur Untersuchung der extrakraniellen Vertebralisabschnitte (V0 bis V3) wurde ein linearer Schallkopf mit einer Sendefrequenz von 7,5 MHz verwendet. Abhängig von der jeweiligen Fragestellung wurden die verschiedenen Gefäßabschnitte zumindest bezüglich der unter Abschnitt 3.2.3 genannten duplexsonographischen Parameter untersucht. Zur verbesserten Darstellung der extrakraniellen Vertebralisabschnitte wurde der Patient gebeten, den Kopf möglichst gerade zu halten und das Kinn ein wenig anzuheben. Die Untersuchung begann in der Regel mit dem Aufsuchen des kanalikulären Abschnittes der VA (V2) durch den aufgesetzten Schallkopf. Als Orientierungshilfe dienten dabei die Wirbelkörper der Halswirbelsäule, die sich aufgrund ihrer Knochendichte deutlich von den umgebenden Strukturen im erzeugten sonographischen Bild abgrenzen lassen. Nach

Auffinden des durch den Vertebraalkanal verlaufenden kanalikulären Abschnittes der VA erfolgte die Untersuchung der zwischen den Wirbelkörpern gelegenen Gefäßanteile, da nur diese mittels Ultraschall einsehbar sind. Anschließend wurde der Abgang der VA aus der SA aufgesucht. Hierzu wurde der Gefäßverlauf der VA mittels des Schallkopfes in kaudaler Richtung bis zur Darstellung der SA verfolgt und der dort abgehende (V0) sowie der sich direkt nach kranial anschließende präkanalikuläre Vertebralisabschnitt (V1) untersucht. Je nach Fragestellung wurde dann gegebenenfalls zusätzlich die Atlasschlinge (V3) untersucht, was für die vorliegende Studie allerdings nicht von Belang war. Die nachfolgend aufgeführten Aufnahmen der extrakraniellen Vertebralisabschnitte weisen keine pathologischen Befunde auf und dienen zur Veranschaulichung eines unauffälligen Normalbefundes (siehe Abb. 5 bis 7):



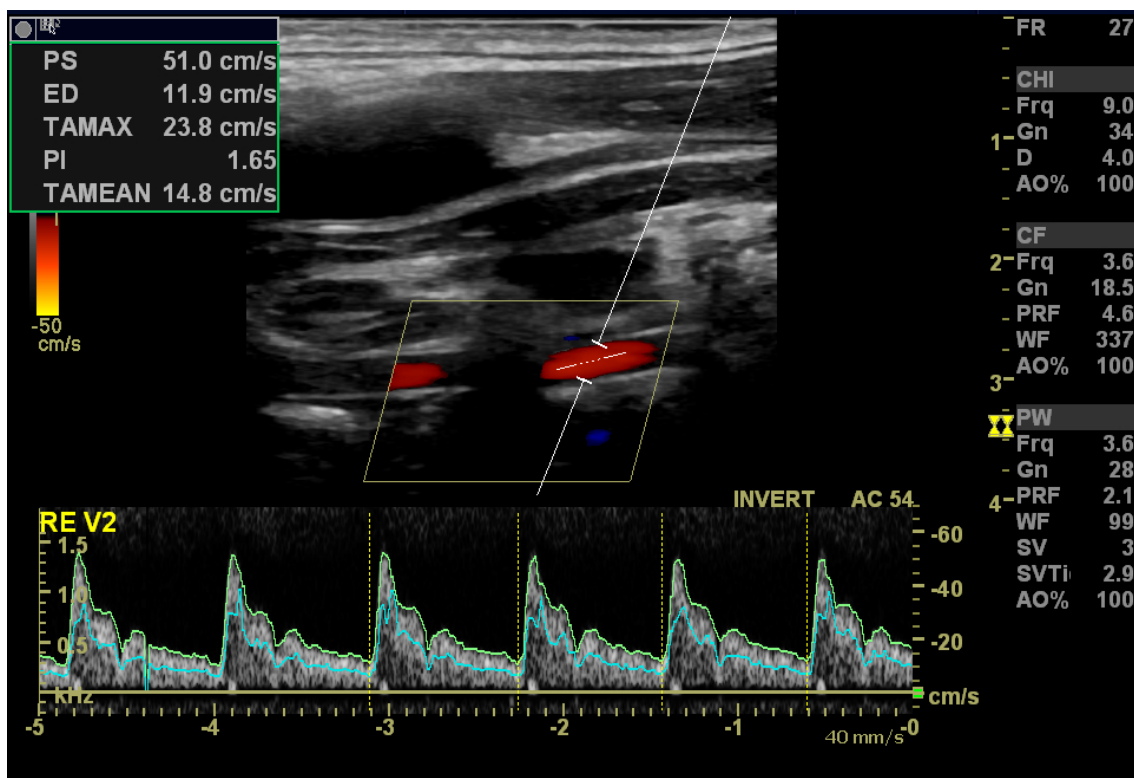
**Abb. 5: Unauffälliger Befund des Vertebralisabganges aus der SA (V0)**

Extrakranielle farbkodierte Duplexsonographie der rechten VA (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. S. Behnke, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar)



**Abb. 6: Unauffälliger Befund des präkanalikulären Vertebralisabschnittes (V1)**

Extrakranielle farbkodierte Duplexsonographie der rechten VA (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. S. Behnke, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar)

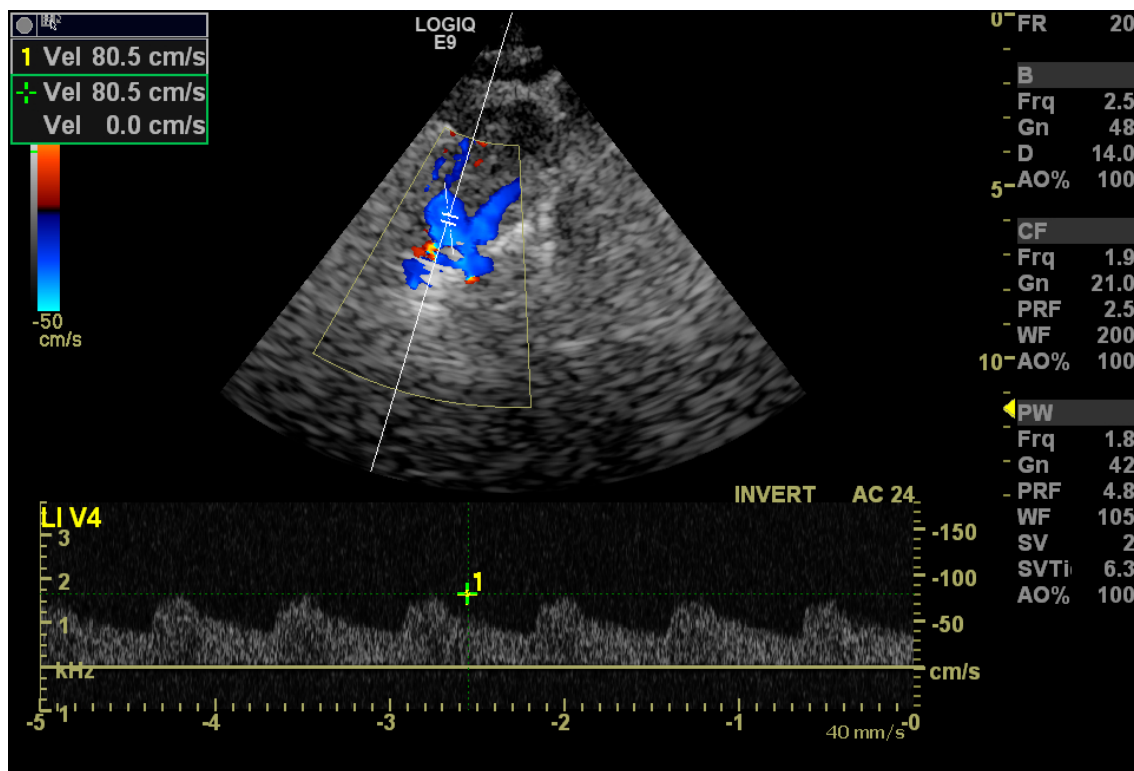


**Abb. 7: Unauffälliger Befund des kanalikulären Vertebralisabschnittes (V2)**

Extrakranielle farbkodierte Duplexsonographie der rechten VA (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. S. Behnke, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar)

### 3.4.2 Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie

Die transkranielle farbkodierte duplexsonographische Untersuchung des intrakraniellen Vertebralisabschnittes (V4) sowie der BA erfolgte mithilfe eines Sektorschallkopfes mit einer Sendefrequenz von 2,5 MHz. Je nach Fragestellung wurde auch hier zumindest eine Untersuchung der unter Abschnitt 3.2.3 genannten duplexsonographischen Parameter durchgeführt. Dem Patienten wurde zur optimierten Gefäßdarstellung der ipsilateralen VA ein schmales Kissen unter den Kopf gelegt, während dieser den Kopf leicht zur kontralateralen Seite drehte und das Kinn zur Brust führte. Die Untersuchung begann dann mit dem Aufsuchen der Vereinigungsstelle beider Vertebralarterien zur unpaarigen BA. Der Schallkopf wurde hierzu in der Mittellinie des Nackens etwa 2 bis 3 cm unterhalb des Os occipitale aufgesetzt und in frontaler Richtung ausgerichtet, wodurch ein transnuchales Schallfenster durch das Foramen magnum des Schädels ermöglicht wurde. Die sonographische Untersuchung erfolgte nun an mehreren Stellen der einsehbaren Gefäßabschnitte. Die nachfolgende Aufnahme dient wiederum der Veranschaulichung eines unauffälligen Normalbefundes, da die dargestellte VA in ihrem intrakraniellen Abschnitt keine pathologischen Befunde aufweist (siehe Abb. 8):



**Abb. 8: Unauffälliger Befund des intrakraniellen Vertebralisabschnittes (V4)**

Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie der linken VA (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. S. Behnke, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar)

### 3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mithilfe der Software IBM SPSS Statistics 22. Durch den Kolmogorov-Smirnov-Test wurde zunächst überprüft, ob bei den vorliegenden Daten eine Normalverteilung vorlag, um die normalverteilten Daten dann gegebenenfalls deskriptiv als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und als Bereich zwischen Minimum und Maximum darzustellen. Die nicht normalverteilten Daten wurden dagegen durch den Median sowie das 25. Perzentil und das 75. Perzentil dargestellt. Während zum einen Häufigkeitstabellen zur Darstellung des Vorkommens eines Merkmals verwendet wurden, dienten zum anderen Kreuztabellen der Darstellung der gemeinsamen Verteilung von mindestens zwei unterschiedlichen Merkmalen. Zur graphischen Veranschaulichung von bestehenden Zusammenhängen fanden neben Balkendiagrammen auch Boxplots und Kreisdiagramme Verwendung. Anhand der Vierfeldertafeln aus den Kreuztabellen wurde darüber hinaus die Sensitivität, der positive prädiktive Wert (PPW), die Spezifität sowie der negative prädiktive Wert (NPW) der entsprechenden Stenoseparameter bestimmt.

Bei allen nachfolgend aufgeführten nichtparametrischen Tests wurde bei einem p-Wert ( $p$ )  $< 0,05$  eine statistische Signifikanz angenommen. Bei der Betrachtung einer quantitativen Zielgröße wurde zum Vergleich zweier Gruppen auf das Vorhandensein von statistisch signifikanten Unterschieden zwischen diesen der Mann-Whitney-U-Test herangezogen, wohingegen der Kruskal-Wallis-Test bei einem entsprechenden Vergleich zwischen mehr als zwei Gruppen Verwendung fand. Der Vergleich zweier Gruppen bezüglich der Häufigkeit eines qualitativen Merkmals wurde durch den Exakten Test nach Fisher vorgenommen, während dieser Vergleich zwischen mehr als zwei Gruppen durch den Chi-Quadrat-Test erfolgte. Um bei einer fehlenden statistischen Signifikanz dennoch eine Abhängigkeit zwischen zwei untersuchten Variablen nachzuweisen, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ( $r$ ) bestimmt und das Ergebnis in einer Korrelationsgraphik graphisch veranschaulicht. Mithilfe des Quotenverhältnisses wurde darüber hinaus für vereinzelte Parameter die Risikoerhöhung für das Vorliegen eines Merkmals bestimmt und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

#### 4.1.1 Demographische Daten

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste insgesamt 80 verschiedene Patienten, von denen 58 männlichen (72,5 %) und 22 weiblichen Geschlechts (27,5 %) waren. Das mittlere Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt betrug 71 Jahre  $\pm$  11,2. Der jüngste untersuchte Patient war 49 Jahre und der älteste 94 Jahre alt. Bei 53 aller Patienten wurde nur eine der beiden Vertebralarterien in die Datenbank aufgenommen (66 %). Von diesen 53 Patienten wiesen 35 Männer und 11 Frauen eine mindestens niedriggradige Vertebralisabgangsstenose auf, während bei 4 Männern und bei 3 Frauen keine solche Stenose festgestellt werden konnte. 2 der 35 einseitig betroffenen männlichen Patienten erfüllten im zeitlichen Verlauf wiederum die Studienkriterien, wodurch sie erneut in die Datenbank aufgenommen wurden. Bei 27 der insgesamt 80 Patienten wurden beide Vertebralarterien untersucht und ausgewertet (34 %). Es konnte bei 5 Männern und bei 2 Frauen beidseits eine mindestens niedriggradige Abgangsstenose der VA nachgewiesen werden. Bei 11 Männern und 5 Frauen lag hingegen beidseits keine solche Stenose vor. Zudem zeigte sich bei 3 Männern und bei einer Frau auf der einen Seite eine mindestens niedriggradige Stenose des Vertebralisabganges, während die kontralaterale Seite keine solche Stenose aufwies. Auf Basis dieses Patientenkollektivs konnten 109 Fälle gebildet werden, von denen 79 auf männliche und 30 auf weibliche Patienten zurückgehen. Dies entspricht einem männlichen Anteil des gesamten Fallkollektivs von 72,5 % und einem weiblichen Anteil von 27,5 %.

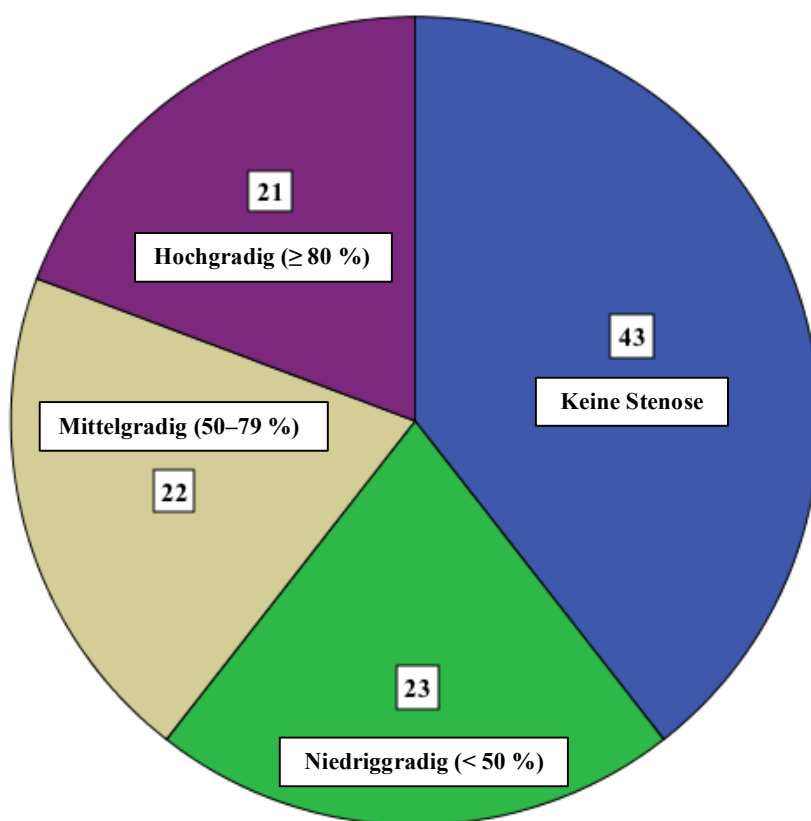
#### 4.1.2 Gefäßbefunde

Die Zeitspanne zwischen der Durchführung der farbkodierten Duplexsonographie und der zusätzlichen angiographischen Bildgebung der Vertebralarterien erstreckte sich von einer Durchführung am selben Tag bis zu maximal 48 Tagen. Aus Tabelle 2 geht hervor, wie häufig die unterschiedlichen Angiographieverfahren (DSA, MRA oder CTA) zur zusätzlichen Stenosegraddiagnostik des Vertebralisabganges genutzt wurden.

**Tab. 2: Zusätzliches diagnostisches Angiographieverfahren (DSA, MRA, CTA)**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	DSA	34	31,2	31,2	31,2
	MRA	30	27,5	27,5	58,7
	CTA	45	41,3	41,3	100,0
	Gesamtsumme	109	100,0	100,0	

Die Verteilung der Fälle auf die mittels der zusätzlichen angiographischen Bildgebung bestimmten unterschiedlichen Stenosegrade des Vertebralisabganges ist in Abbildung 9 graphisch veranschaulicht. Demzufolge lag in 39,4 % keine Stenose, in 21,1 % eine niedriggradige, in 20,2 % eine mittelgradige und in 19,3 % der Fälle eine hochgradige Vertebralisabgangsstenose vor.

**Abb. 9: Verteilung aller Fälle (n = 109) auf die angiographisch ermittelten Stenosegrade in V0/V1**

In 39,4 % aller untersuchten Fälle konnte außerdem gezeigt werden, dass neben einer etwaigen Vertebralisabgangsstenose bei mindestens einem weiteren hirnversorgenden arteriellen Gefäß eine zusätzliche hochgradige Stenose oder ein Gefäßverschluss vorlag.



Die Analyse zur Seitenverteilung der Fälle ergab, dass sich 49,5 % der Fälle auf die rechte und 50,5 % auf die linke VA bezogen (siehe Tab. 3).

**Tab. 3: Seitenverteilung der Fälle (rechte oder linke VA)**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Rechte VA	54	49,5	49,5	49,5
	Linke VA	55	50,5	50,5	100,0
	Gesamtsumme	109	100,0	100,0	

#### 4.1.3 Risikofaktoren der Atherosklerose

Die Analyse des Gesamtkollektivs ohne Unterscheidung zwischen vorliegender bzw. fehlender Abgangsstenose der VA auf das Vorhandensein der für diese Studie relevanten Risikofaktoren der Atherosklerose ergab, dass eine arterielle Hypertonie in 95,9 %, ein Diabetes mellitus in 57,4 %, eine Hypercholesterinämie in 85,9 % und ein Nikotinabusus in 81,0 % der gültigen Fälle vorlag. Als „gültige Fälle“ sind in diesem Zusammenhang jene Fälle zu betrachten, bei denen diese Informationen den in der Klinik verfügbaren Unterlagen eindeutig zu entnehmen waren (siehe Tab. 4). Darüber hinaus konnten in 100 % der gültigen Fälle mit eindeutig dokumentiertem Risikofaktorprofil mindestens einer und in 96,2 % der gültigen Fälle mindestens zwei der vier genannten Risikofaktoren der Atherosklerose nachgewiesen werden.

Nun werden die Ergebnisse des Vergleiches aller gültigen Fälle mit eindeutig dokumentiertem Risikofaktorprofil ohne Stenose mit allen gültigen Fällen mit Vorliegen einer mindestens niedriggradigen Stenose ( $\geq 50$  %) des Vertebralisabganges auf das Vorhandensein der vier genannten Risikofaktoren aufgeführt. Hierbei zeigte sich, dass eine arterielle Hypertonie in 94,3 % aller gültigen Fälle ohne Stenose ( $n = 35$ ) und in 96,8 % aller gültigen Fälle mit Stenose ( $n = 62$ ) vorlag. Ein Diabetes mellitus lag hingegen nur in 50,0 % aller gültigen Fälle ohne Stenose ( $n = 24$ ) und in 63,3 % aller gültigen Fälle mit Stenose ( $n = 30$ ) vor, während ein Nikotinabusus in 100 % aller gültigen Fälle ohne Stenose ( $n = 9$ ) und in 66,7 % aller gültigen Fälle mit Stenose ( $n = 12$ ) bestand. In 72,4 % aller gültigen Fälle ohne Stenose ( $n = 29$ ) und in 93,9 % aller gültigen Fälle mit Stenose ( $n = 49$ ) konnte eine Hypercholesterinämie nachgewiesen werden. Bei allen gültigen Fällen ohne Stenose ( $n = 28$ ) bestanden in 96,4 % und bei allen gültigen Fällen mit Stenose ( $n = 51$ ) in 96,1 % mindestens zwei der vier atherosklerotischen Risikofaktoren.

Tab. 4: Vorkommen der Risikofaktoren der Atherosklerose im Gesamtkollektiv

Arterielle Hypertonie					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Nein	4	3,7	4,1	4,1
	Ja	93	85,3	95,9	100,0
	Gesamtsumme	97	89,0	100,0	
Fehlend System		12	11,0		
Gesamtsumme		109	100,0		
Diabetes mellitus					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Nein	23	21,1	42,6	42,6
	Ja	31	28,4	57,4	100,0
	Gesamtsumme	54	49,5	100,0	
Fehlend System		55	50,5		
Gesamtsumme		109	100,0		
Nikotinabusus					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Nein	4	3,7	19,0	19,0
	Ja	17	15,6	81,0	100,0
	Gesamtsumme	21	19,3	100,0	
Fehlend System		88	80,7		
Gesamtsumme		109	100,0		
Hypercholesterinämie					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Nein	11	10,1	14,1	14,1
	Ja	67	61,5	85,9	100,0
	Gesamtsumme	78	71,6	100,0	
Fehlend System		31	28,4		
Gesamtsumme		109	100,0		

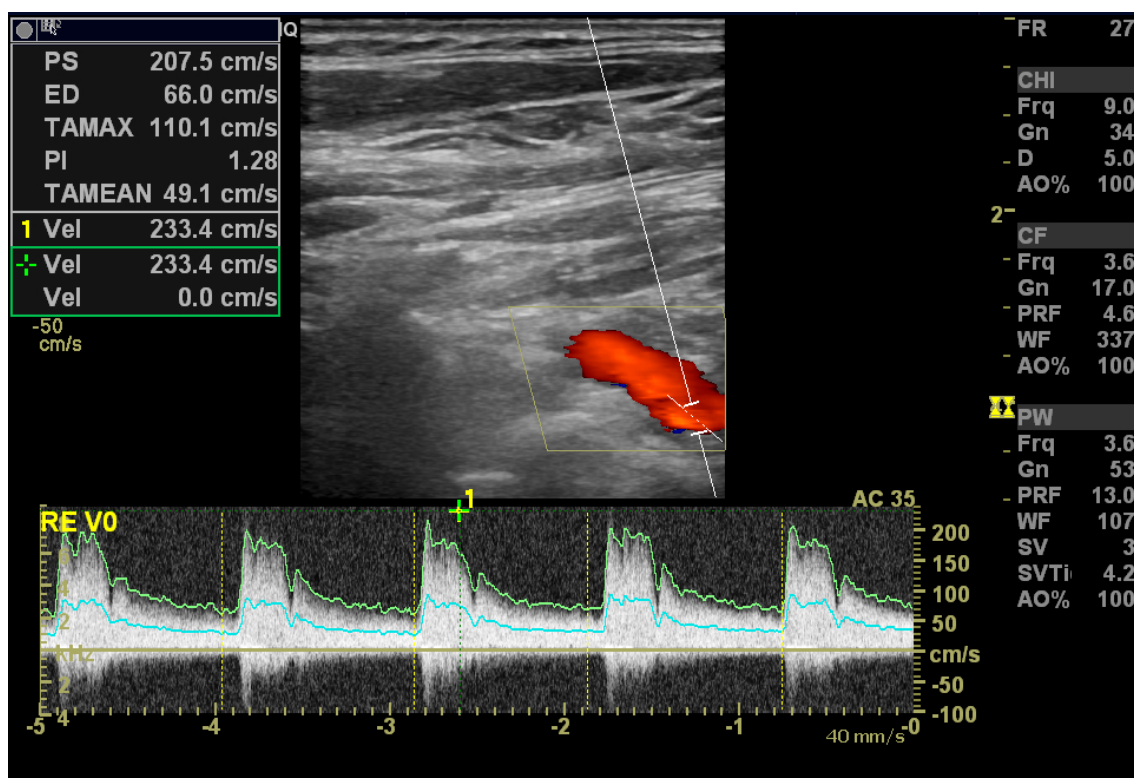
## 4.2 Auswertung der Ultraschallparameter getrennt nach Stenosegrad des Vertebralisabganges

### 4.2.1 Test auf Normalverteilung

Mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die Daten der unterschiedlichen Ultraschallparameter zunächst auf das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. Hierbei zeigte sich, dass die Daten der untersuchten Ultraschallparameter ausnahmslos von der Normalverteilung abwichen. Deswegen erfolgte die deskriptive Beschreibung dieser nichtparametrischen Daten nicht mittels Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung sowie dem Bereich zwischen Minimum und Maximum, sondern durch den Median sowie das 25. Perzentil und das 75. Perzentil.

### 4.2.2 Flussgeschwindigkeiten im Abgang der VA (V0/V1)

Abbildung 10 zeigt den farbkodierten duplexsonographischen Befund einer deutlichen Erhöhung der systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang.



**Abb. 10: Erhöhte systolische Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang (V0)**

Extrakranielle farbkodierte Duplexsonographie der rechten VA (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. S. Behnke, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar)

In Tabelle 5 sind sich die systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeiten im Vertebralisabgang getrennt nach den einzelnen Stenosegradgruppen des Abganges der VA tabellarisch gegenübergestellt. Die systolische Flussgeschwindigkeit konnte in 107 Fällen gemessen werden. Der Median dieser Fälle betrug 70 cm/sec (25. Perzentil: 57 cm/sec; 75. Perzentil: 87 cm/sec). Die diastolische Flussgeschwindigkeit betrug dagegen im Median 14 cm/sec (25. Perzentil: 11; 75. Perzentil: 19) in 107 gemessenen Fällen. Zudem wurde für alle Fälle mit einer mindestens niedriggradigen Abgangsstenose der VA (n = 64) ein Median der dort gemessenen systolischen Flussgeschwindigkeit von 73 cm/sec (25. Perzentil: 58,5; 75. Perzentil: 110) sowie ein Median der diastolischen Flussgeschwindigkeit von 14 cm/sec (25. Perzentil: 11; 75. Perzentil: 22) ermittelt.

**Tab. 5: Flussgeschwindigkeiten in V0/V1 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1**

Stenosegrad in V0/V1	Systolische Flussgeschwindigkeit in V0/V1 [cm/sec]: Median (25. Perzentil; 75. Perzentil)	Diastolische Flussgeschwindigkeit in V0/V1 [cm/sec]: Median (25. Perzentil; 75. Perzentil)
Keine Stenose	65 (55; 76) n = 43	13 (11; 16) n = 43
Niedriggradig (< 50 %)	70 (60; 87) n = 23	13 (10; 19) n = 23
Mittelgradig (50–79 %)	72 (59; 115,5) n = 21	15 (12; 27,5) n = 21
Hochgradig ( $\geq$ 80 %)	81,5 (57,25; 213,5) n = 20	14,5 (11; 45,25) n = 20

Es zeigte sich, dass die systolischen Flussgeschwindigkeiten im Vertebralisabgang mit dem dortigen Stenosegrad zunahmen. Der Unterschied zwischen den Fallgruppen ohne Stenose, mit niedriggradigen, mittelgradigen oder hochgradigen Abgangsstenosen der VA war im Kruskal-Wallis-Test statistisch signifikant ( $p = 0,044$ ). Das bedeutet, dass sich die systolische Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang signifikant zwischen den vier Fallgruppen unterscheidet. Sie nimmt mit dem Stenosegrad signifikant zu. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 11 graphisch veranschaulicht. Hier zeigt sich jedoch eindrücklich, dass es zwischen den vier Stenosegradgruppen zu einer Überlappung der im Vertebralisabgang gemessenen systolischen Flussgeschwindigkeiten kommt. Deshalb wurde auf eine zusätzliche Bestimmung eines etwaigen Schwellenwertes der systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang zur Diagnosestellung einer Abgangsstenose der VA unterschiedlichen Ausmaßes verzichtet.

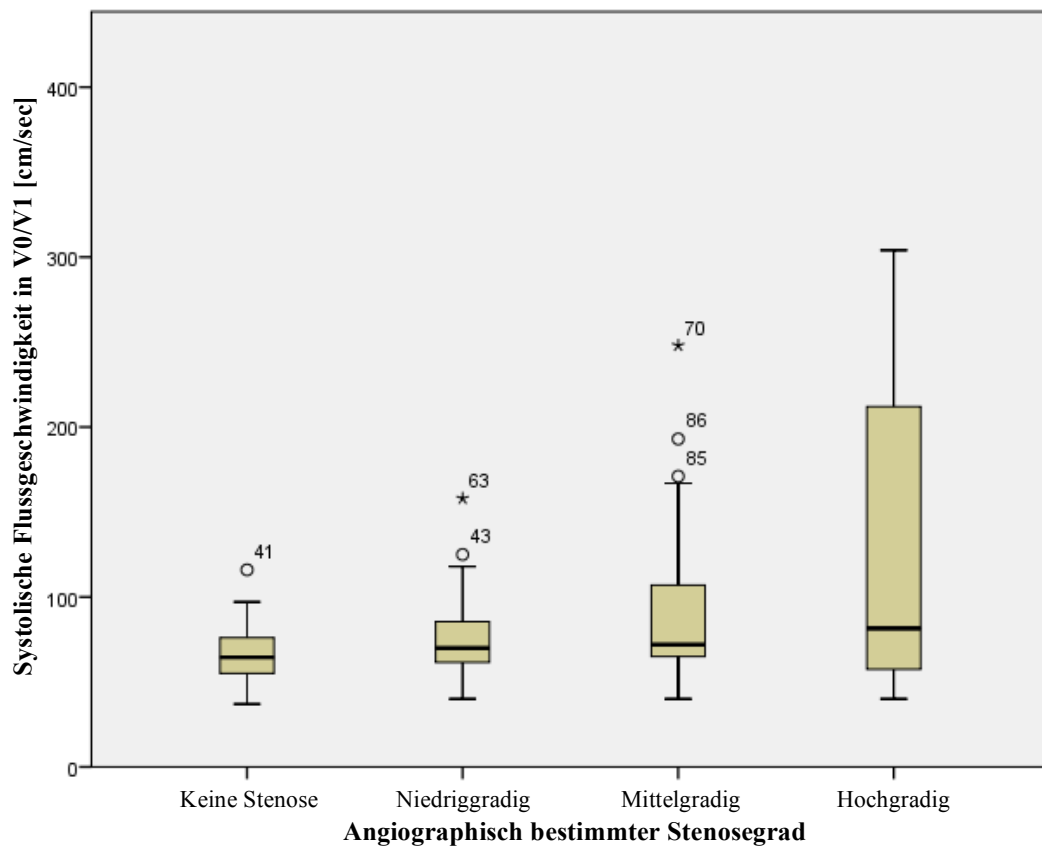


Abb. 11: Systolische Flussgeschwindigkeit in V0/V1 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1

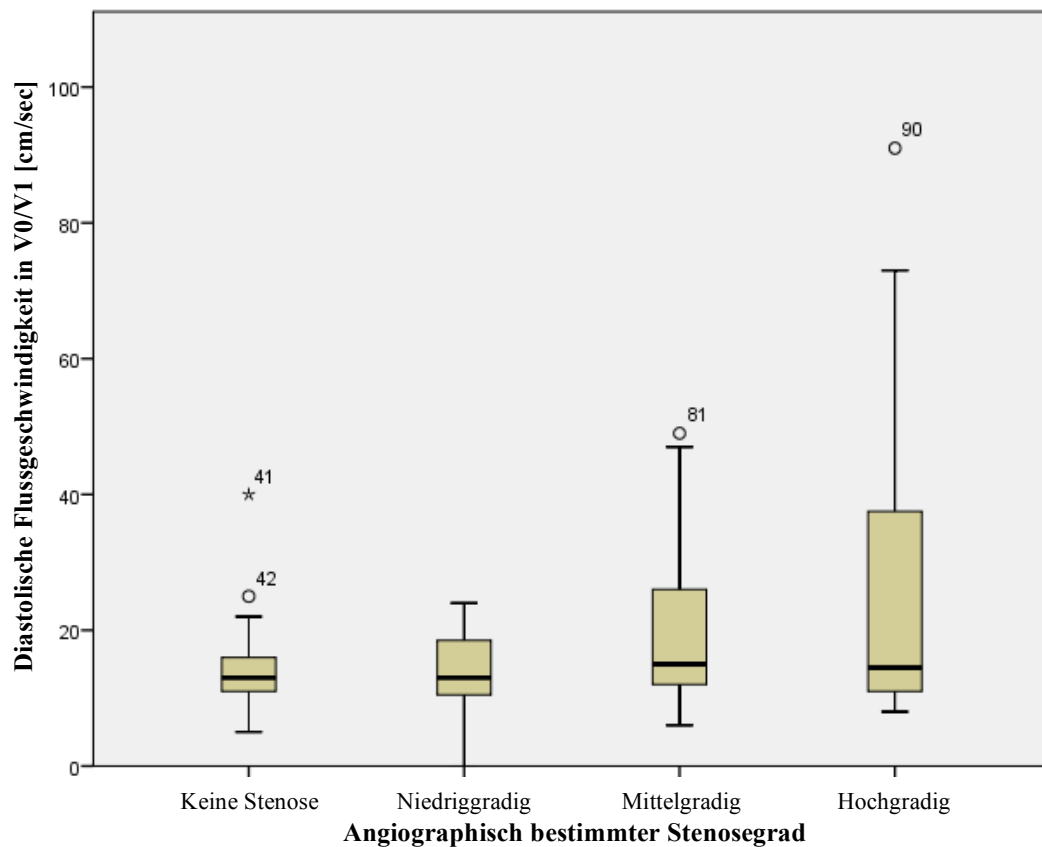


Abb. 12: Diastolische Flussgeschwindigkeit in V0/V1 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1

Bezüglich der diastolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang fand sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Stenosegradgruppen des Vertebralisabganges, obwohl sich graphisch durchaus die Tendenz darstellt, dass die diastolische Flussgeschwindigkeit ebenfalls bei einem höheren Stenosegrad tendenziell höher ist als bei einem niedrigen Stenosegrad (siehe Abb. 12). Im Kruskal-Wallis-Test ließ sich allerdings keine statistische Signifikanz erreichen ( $p = 0,147$ ). Dass hierbei dennoch eine Abhängigkeit beider Stenoseparameter voneinander vorliegt, zeigte sich in den Korrelationen, welche mithilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r$ ) bestimmt wurden. Folglich ist die systolische Flussgeschwindigkeit signifikant positiv mit der diastolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang korreliert ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,583$ ) (siehe Tab. 6). Das bedeutet, je höher die eine ist, desto höher ist auch die andere Flussgeschwindigkeit. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 13 graphisch veranschaulicht.

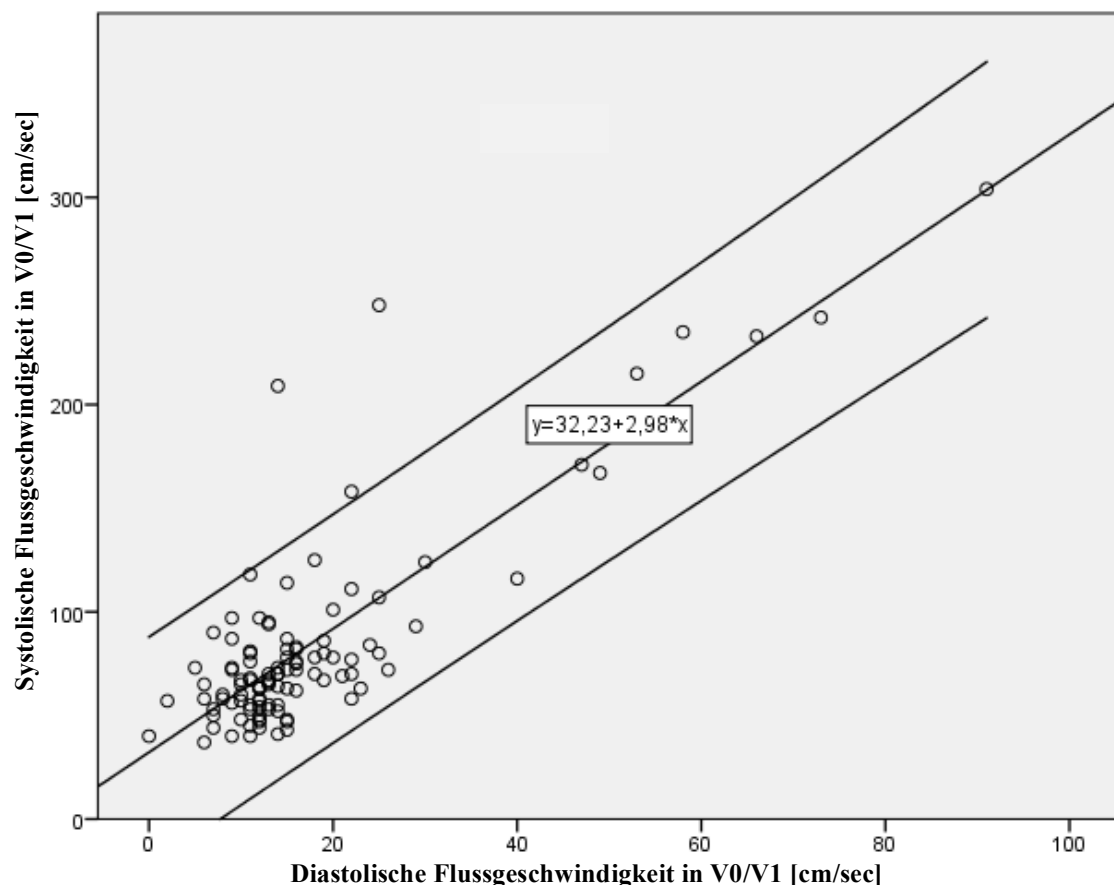


Abb. 13: Korrelationen zwischen den Flussgeschwindigkeiten in V0/V1

**Tab. 6: Korrelationen zwischen den Flussgeschwindigkeiten in V0/V1**

			Systolische Flussgeschwindigkeit in V0/V1	Diastolische Flussgeschwindigkeit in V0/V1
Spearman-Rho	Systolische Flussgeschwindigkeit in V0/V1	Korrelationskoeffizient	1,000	,583 **
		Sig. (zweiseitig)	.	,000
		n	106	106
	Diastolische Flussgeschwindigkeit in V0/V1	Korrelationskoeffizient	,583 **	1,000
		Sig. (zweiseitig)	,000	.
		n	106	106
** Korrelation ist bei Niveau 0.01 signifikant (zweiseitig).				

#### 4.2.3 Flussgeschwindigkeiten im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)

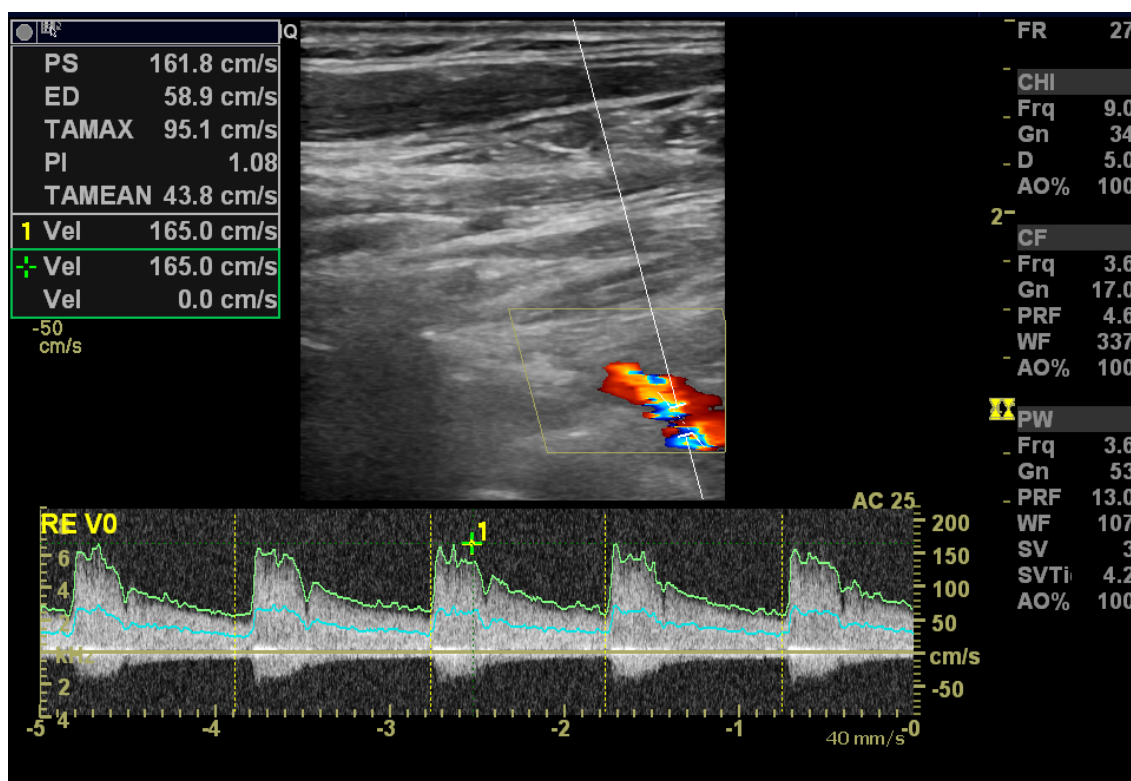
In Tabelle 7 sind sich die systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeiten im kanalikulären Vertebralisabschnitt getrennt nach den einzelnen Stenosegradgruppen des Vertebralisabganges tabellarisch gegenübergestellt. Hierbei zeigt sich, dass weder die systolische ( $p = 0,165$ ) noch die diastolische Flussgeschwindigkeit ( $p = 0,558$ ) im kanalikulären Vertebralisabschnitt eine statistische Signifikanz im Kruskal-Wallis-Test erreichen konnte. Für die Stenosegraduierung des Vertebralisabganges spielen diese beiden Parameter folglich keine signifikante Rolle.

**Tab. 7: Flussgeschwindigkeiten in V2 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1**

Stenosegrad in V0/V1	Systolische Flussgeschwindigkeit in V2 [cm/sec]: Median (25. Perzentil; 75. Perzentil)	Diastolische Flussgeschwindigkeit in V2 [cm/sec]: Median (25. Perzentil; 75. Perzentil)
Keine Stenose	46 (38; 59) n = 43	13 (11; 16) n = 43
Niedriggradig (< 50 %)	52 (43,75; 68,5) n = 22	13,5 (12; 16,25) n = 22
Mittelgradig (50–79 %)	46,5 (35,25; 58) n = 22	14 (9,75; 20,25) n = 22
Hochgradig ( $\geq 80$ %)	46 (34,25; 57,5) n = 20	13 (8,25; 16,75) n = 20

#### 4.2.4 Turbulenzen im Abgang der VA (V0/V1)

Der farbkodierte duplexsonographische Befund in Abbildung 14 zeigt das Auftreten von Turbulenzen im Vertebralisabgang und somit einen indirekten Stenoseparameter.



**Abb. 14: Auftretende Turbulenzen im Vertebralisabgang (V0)**

Extrakranielle farbkodierte Duplexsonographie der rechten VA (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. S. Behnke, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar)

**Tab. 8: Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V0/V1**

			Turbulenzen in V0/V1		Gesamtsumme
			Nein	Ja	
Stenosegrad in V0/V1	Keine Stenose		28	9	37
	Niedriggradig (< 50 %)		8	15	23
	Mittelgradig (50–79 %)		11	10	21
	Hochgradig (≥ 80 %)		6	12	18
Gesamtsumme			53	46	99
<b>Chi-Quadrat-Tests</b>					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)		
Pearson-Chi-Quadrat	13,507 <sup>a</sup>	3	,004		
Likelihood-Quotient	13,994	3	,003		
Zusammenhang linear-mit-linear	7,794	1	,005		
Anzahl der gültigen Fälle	99				
a. 0 Zellen (0,0 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 8,36.					



In Tabelle 8 sind die verschiedenen Stenosegradgruppen des Vertebralisabganges dem Nachweis von auftretenden Turbulenzen im Vertebralisabgang in einer Kreuztabelle gegenübergestellt. Eine statistische Signifikanz wurde im Chi-Quadrat-Test überprüft. Hierbei zeigte sich, dass sich das Vorhandensein von Turbulenzen im Vertebralisabgang signifikant in den verschiedenen Stenosegradgruppen unterscheidet ( $p = 0,005$ ). Dieser Zusammenhang ist Abbildung 15 graphisch im Balkendiagramm veranschaulicht.

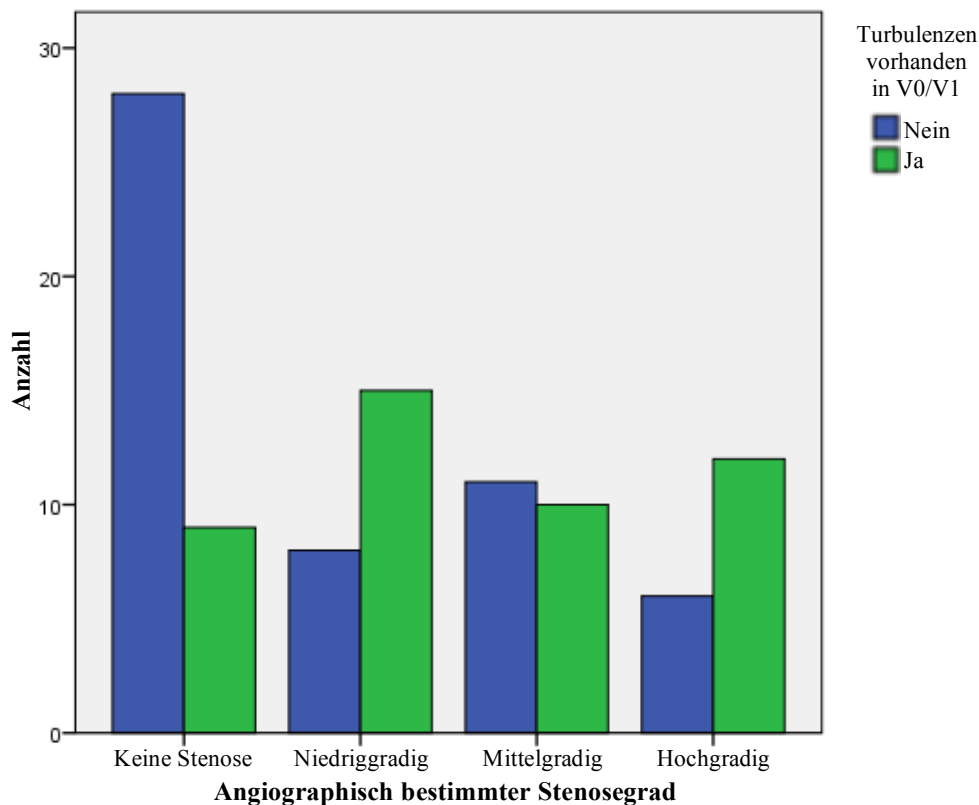


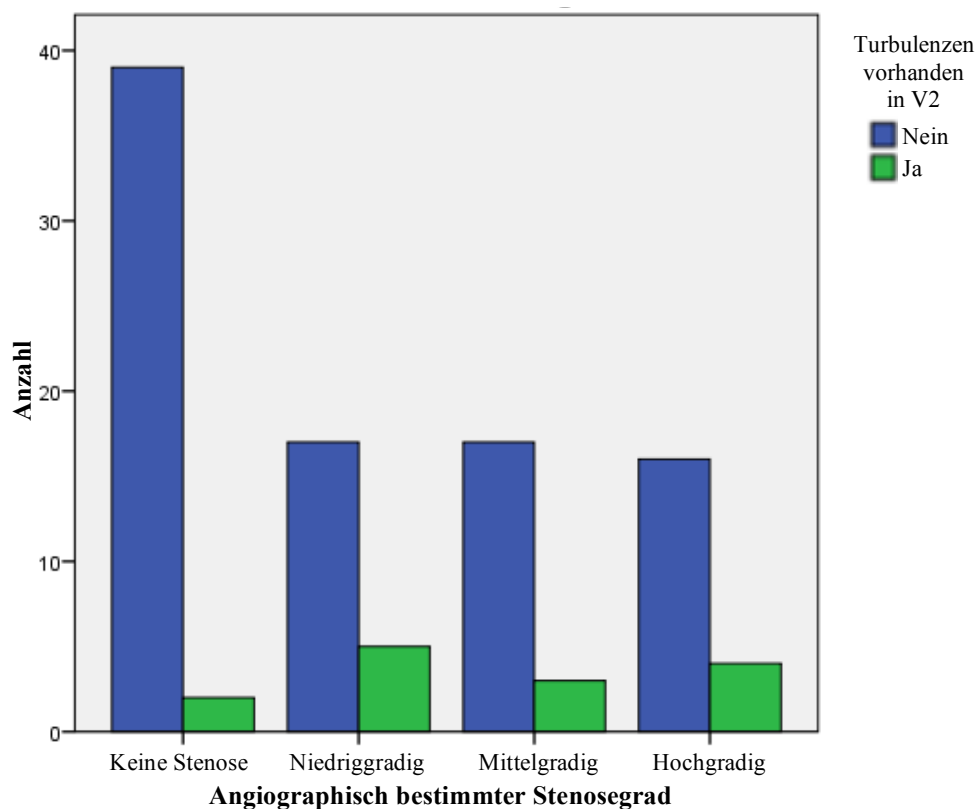
Abb. 15: Vorkommen von Turbulenzen in V0/V1 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1

#### 4.2.5 Turbulenzen im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)

In Tabelle 9 sind die verschiedenen Stenosegradgruppen des Vertebralisabganges dem Vorkommen von Turbulenzen im kanalikulären Abschnitt der VA in einer Kreuztabelle gegenübergestellt. Eine statistische Signifikanz wurde im Chi-Quadrat-Test überprüft. Hierbei zeigte sich zwischen den verschiedenen Stenosegradgruppen des Abganges kein signifikanter Unterschied bezüglich des Vorkommens von Turbulenzen im kanalikulären Abschnitt der VA ( $p = 0,112$ ). Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 16 graphisch im Balkendiagramm verdeutlicht.

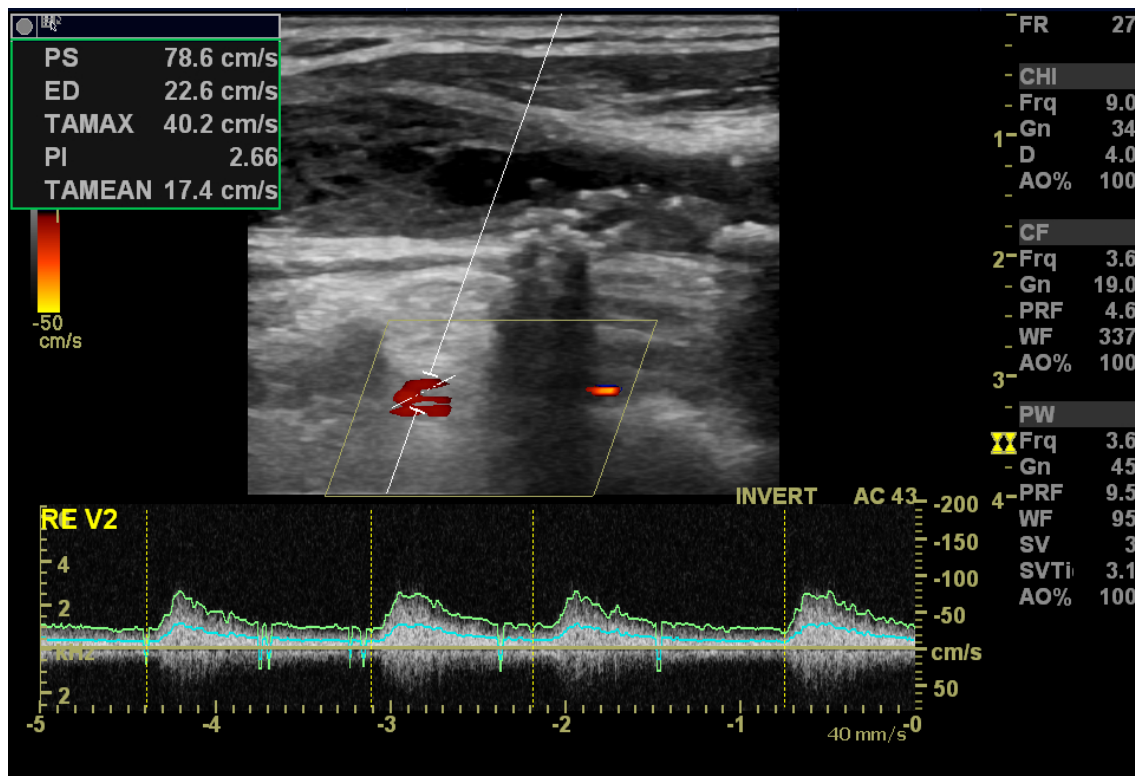
**Tab. 9: Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V2**

		Turbulenzen in V2		Gesamtsumme
		Nein	Ja	
Stenosegrad in V0/V1	Keine Stenose	39	2	41
	Niedriggradig (< 50 %)	17	5	22
	Mittelgradig (50–79 %)	17	3	20
	Hochgradig ( $\geq 80$ %)	16	4	20
Gesamtsumme		89	14	103
<b>Chi-Quadrat-Tests</b>				
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	
Pearson-Chi-Quadrat	4,947 <sup>a</sup>	3	,176	
Likelihood-Quotient	5,394	3	,145	
Zusammenhang linear-mit-linear	2,526	1	,112	
Anzahl der gültigen Fälle	103			
a. 3 Zellen (37,5 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 2,72.				

**Abb. 16: Vorkommen von Turbulenzen in V2 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1**

#### 4.2.6 Verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)

Abbildung 17 zeigt den farbkodierten duplexsonographischen Befund eines verzögerten systolischen Anstieges im kanalikulären Vertebralisabschnitt, welcher einen indirekten Stenoseparameter darstellt.



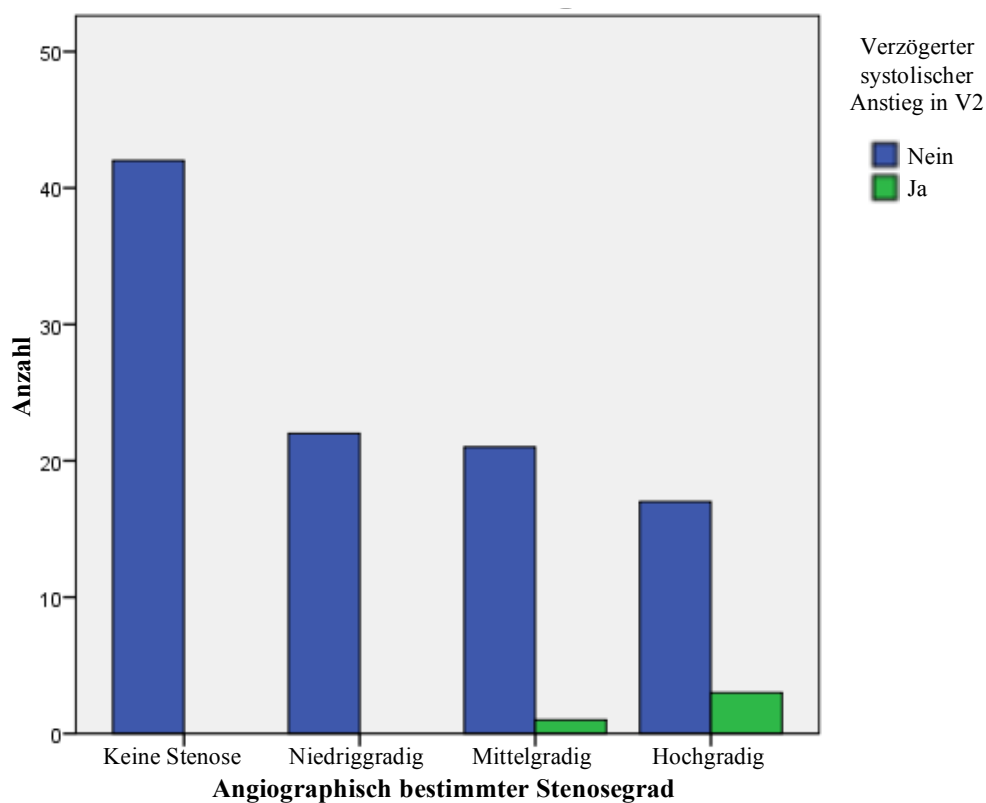
**Abb. 17: Verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären Vertebralisabschnitt (V2)**

Extrakranielle farbkodierte Duplexsonographie der rechten VA (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. S. Behnke, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar)

In Tabelle 10 sind die verschiedenen Stenosegradgruppen des Vertebralisabganges dem Vorkommen eines verzögerten systolischen Anstieges im kanalikulären Abschnitt der VA in einer Kreuztabelle gegenübergestellt. Eine statistische Signifikanz wurde im Chi-Quadrat-Test überprüft. Hierbei zeigte sich, dass sich das Vorkommen eines verzögerten systolischen Anstieges im kanalikulären Vertebralisabschnitt signifikant in den einzelnen Stenosegradgruppen unterscheidet ( $p = 0,006$ ). Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 18 graphisch im Balkendiagramm veranschaulicht.

**Tab. 10: Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenem oder nicht vorhandenem verzögerten systolischen Anstieg in V2**

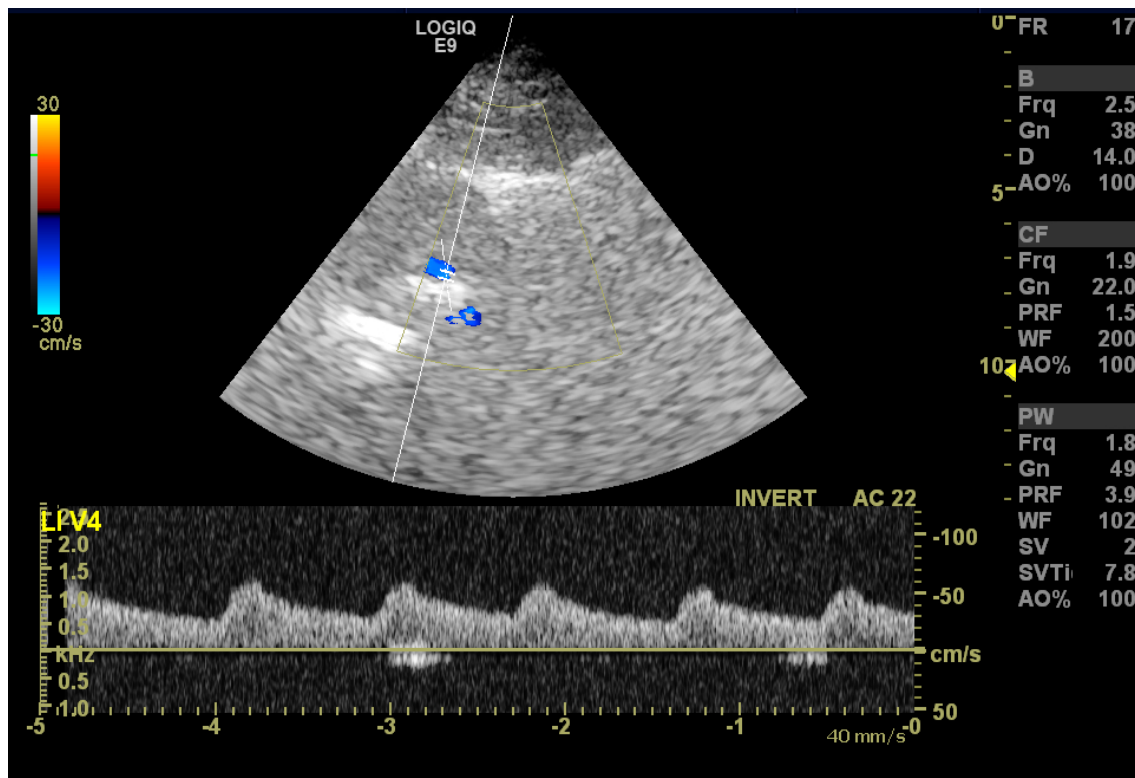
		Verzögerter systolischer Anstieg in V2		Gesamtsumme
		Nein	Ja	
Stenosegrad in V0/V1	Keine Stenose	42	0	42
	Niedriggradig (< 50 %)	22	0	22
	Mittelgradig (50–79 %)	21	1	22
	Hochgradig ( $\geq 80$ %)	17	3	20
Gesamtsumme		102	4	106
<b>Chi-Quadrat-Tests</b>				
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	
Pearson-Chi-Quadrat	9,488 <sup>a</sup>	3	,023	
Likelihood-Quotient	9,020	3	,029	
Zusammenhang linear-mit-linear	7,588	1	,006	
Anzahl der gültigen Fälle	106			
a. 4 Zellen (50,0 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist ,75.				



**Abb. 18: Vorkommen eines verzögerten systolischen Anstieges in V2 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1**

#### 4.2.7 Verzögerter systolischer Anstieg im intrakraniellen Abschnitt der VA (V4)

Abbildung 19 zeigt den farbkodierte duplexsonographischen Befund eines verzögerten systolischen Anstieges im intrakraniellen Vertebralisabschnitt, welcher einen indirekten Stenoseparameter darstellt.



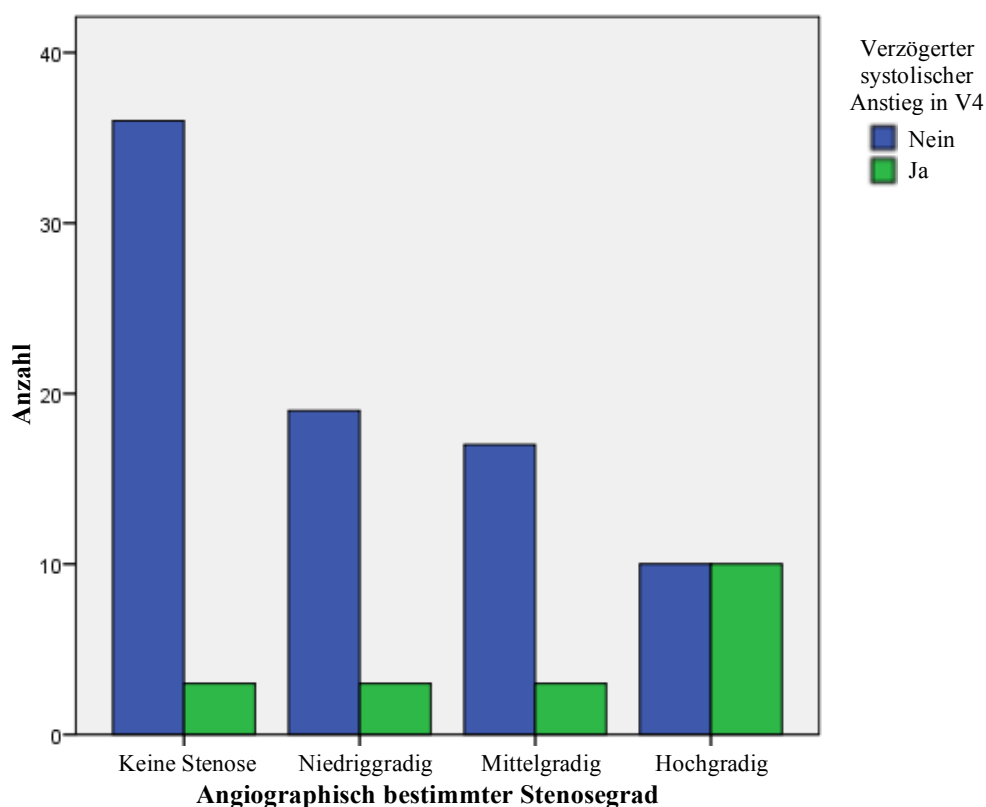
**Abb. 19: Verzögerter systolischer Anstieg im intrakraniellen Vertebralisabschnitt (V4)**

Transkraniale farb-kodierte Duplexsonographie der linken VA (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. S. Behnke, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar)

In Tabelle 11 sind die verschiedenen Stenosegradgruppen des Vertebralisabganges dem Vorkommen eines verzögerten systolischen Anstieges im intrakraniellen Abschnitt der VA in einer Kreuztabelle gegenübergestellt. Eine statistische Signifikanz wurde im Chi-Quadrat-Test überprüft. Hierbei zeigte sich, dass sich das Vorkommen eines verzögerten systolischen Anstieges im intrakraniellen Vertebralisabschnitt hochsignifikant in den vier Stenosegradgruppen unterscheidet ( $p < 0,001$ ). Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 20 graphisch im Balkendiagramm veranschaulicht.

**Tab. 11: Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenem oder nicht vorhandenem verzögerten systolischen Anstieg in V4**

		Verzögerter systolischer Anstieg in V4		Gesamtsumme
		Nein	Ja	
Stenosegrad in V0/V1	Keine Stenose	36	3	39
	Niedriggradig (< 50 %)	19	3	22
	Mittelgradig (50–79 %)	17	3	20
	Hochgradig ( $\geq 80$ %)	10	10	20
Gesamtsumme		82	19	101
<b>Chi-Quadrat-Tests</b>				
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	
Pearson-Chi-Quadrat	16,471 <sup>a</sup>	3	,001	
Likelihood-Quotient	14,351	3	,002	
Zusammenhang linear-mit-linear	12,403	1	,000	
Anzahl der gültigen Fälle	101			
a. 3 Zellen (37,5 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 3,76.				

**Abb. 20: Vorkommen eines verzögerten systolischen Anstieges in V4 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1**

#### 4.2.8 Pendelfluss im intrakraniellen Abschnitt der VA (V4) oder in der BA

Da nur ein einziger Fall des gesamten Fallkollektivs einen distalen Pendelfluss aufwies, erfolgte weder in dieser noch in den folgenden Auswertungen der Ultraschallparameter eine weitere Berücksichtigung oder Berechnung dieses Parameters.

### 4.3 Auswertung der Ultraschallparameter mit Gruppenunterteilung in hochgradige vs. nicht hochgradige Vertebralisabgangsstenose

Um die Trennschärfe sonographischer Veränderungen in der Detektion nur hochgradiger Vertebralisabgangsstenosen beurteilen zu können, erfolgte eine separate Auswertung der Fallgruppe mit hochgradigen Stenosen des Vertebralisabganges im Vergleich mit jenen Fällen, die dort entweder keine, niedriggradige oder mittelgradige Stenosen aufwiesen.

#### 4.3.1 Flussgeschwindigkeiten im Abgang der VA (V0/V1)

In Tabelle 12 sind sich die systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeiten im Vertebralisabgang getrennt nach den Fallgruppen mit bzw. ohne hochgradige Stenose des Vertebralisabganges tabellarisch gegenübergestellt. Bei den insgesamt 107 gemessenen Fällen zeigte sich, dass bei den Fällen mit hochgradigen Vertebralisabgangsstenosen eine höhere intrastenotische systolische Flussgeschwindigkeit vorlag als bei jenen Fällen ohne hochgradige Vertebralisabgangsstenose: Median 81,5 cm/sec versus 69 cm/sec. Dieser Unterschied war im Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant ( $p = 0,036$ ). Bezüglich der intrastenotischen diastolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang fand sich bei 107 gemessenen Fällen hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen im Mann-Whitney-U-Test ( $p = 0,332$ ): Median 14,5 cm/sec versus 14 cm/sec (siehe Tab. 12).

**Tab. 12: Flussgeschwindigkeiten in V0/V1 getrennt nach hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1**

Stenosegrad in V0/V1	Systolische Flussgeschwindigkeit in V0/V1 [cm/sec]: Median (25. Perzentil; 75. Perzentil)	Diastolische Flussgeschwindigkeit in V0/V1 [cm/sec]: Median (25. Perzentil; 75. Perzentil)
Nicht hochgradig	69 (57; 83) n = 87	14 (11; 19) n = 87
Hochgradig ( $\geq 80\%$ )	81,5 (57,25; 213,5) n = 20	14,5 (11; 45,25) n = 20

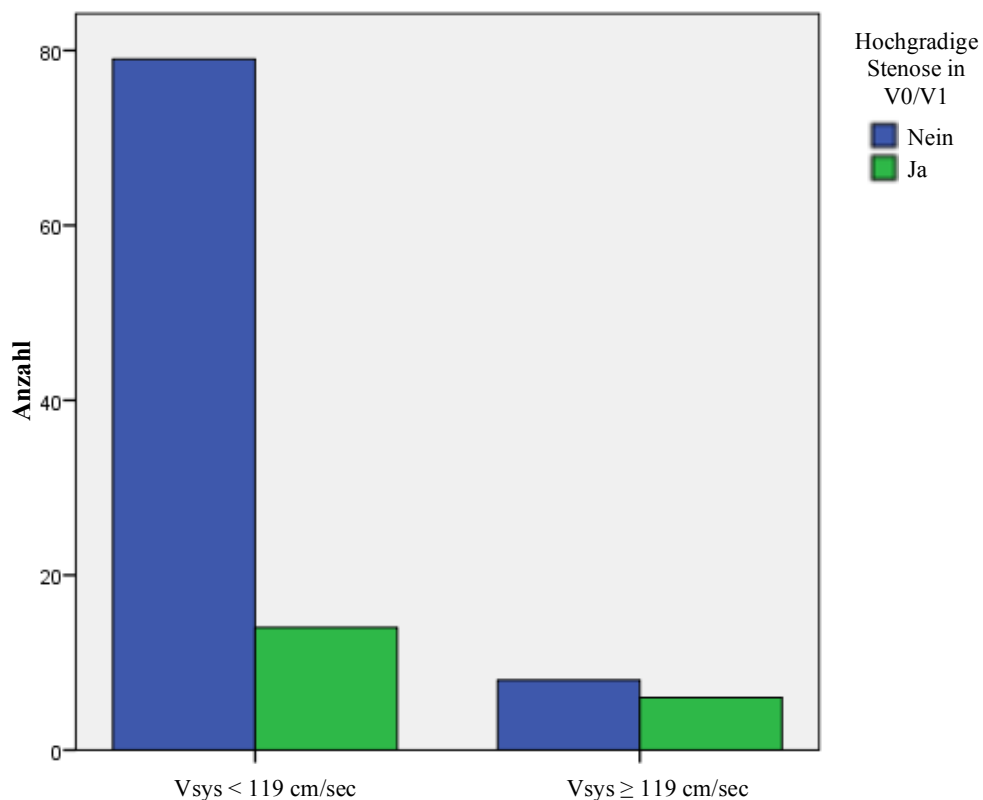
Im Hinblick auf einen möglichen Schwellenwert der intrastenotischen systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang, der das Vorliegen einer dort lokalisierten hochgradigen Stenose definiert, erfolgte die Bestimmung des 90. Perzentils aller Fälle ohne hochgradige Vertebralisabgangsstenose. Jene Fälle mit hochgradigen Stenosen des Vertebralisabganges wurden für diese Berechnung ausgeschlossen. Das 90. Perzentil betrug 119 cm/sec. Wenn dieser Wert als Schwellenwert für das Vorhandensein einer hochgradigen Abgangsstenose der VA in eine Vierfeldertafel eingesetzt wird, zeigt sich, dass 6 der 14 Fälle (42,9 %) mit intrastenotischen systolischen Flussgeschwindigkeiten im Vertebralisabgang von  $\geq 119$  cm/sec tatsächlich eine dort lokalisierte hochgradige Stenose aufwiesen, während dies nur bei 8 der insgesamt 87 Fälle (9,2 %) ohne dortige hochgradige Stenose der Fall war (siehe Tab. 13).

Die diagnostische Wertigkeit dieses Schwellenwertes der intrastenotischen systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang für das Vorliegen einer dort lokalisierten hochgradigen Stenose lässt sich mittels Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW bestimmen. Diese lassen sich aus der Kreuztabelle berechnen (siehe Tab. 13). Die Sensitivität betrug 30 %. Das bedeutet, von 20 „Kranken“ – also Fällen mit hochgradiger Stenose der Vertebralisabganges – wurden mithilfe dieses Schwellenwertes 30 % korrekt identifiziert, während 70 % mit diesem Test nicht erkannt wurden. Der PPW – also die Vorhersagekraft des Schwellenwertes – betrug 43 %. Folglich zeigte das Vorhandensein des Schwellenwertes als positives Testergebnis in 43 % der Fälle das Vorliegen einer hochgradigen Vertebralisabgangsstenose korrekt an. Die Spezifität betrug 91 %. Somit wiesen 91 % der „Gesunden“ – also Fälle ohne hochgradige Abgangsstenose der VA – dort duplexsonographisch keinen systolischen Schwellenwert von mindestens 119 cm/sec auf und waren korrekt „Test-negativ“. Der NPW betrug 85 %. Somit hatten auch 85 % ohne diesen Schwellenwert tatsächlich keine hochgradige Vertebralisabgangsstenose und wurden demnach durch das negative Testergebnis korrekt als „gesund“ eingestuft. Der Exakte Test nach Fisher wies hierfür eine statistische Signifikanz nach ( $p = 0,023$ ) (siehe Tab. 13). Abbildung 21 zeigt die Fallverteilung graphisch im Balkendiagramm.



**Tab. 13: Kreuztabelle aus dem 90. Perzentil der systolischen Flussgeschwindigkeit in V0/V1 = 119 cm/sec (ja oder nein) und hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1**

		Hochgradige Stenose in V0/V1		Gesamt- summe	
		Nein	Ja		
90. Perzentil der Vsys in V0/V1 = 119 cm/sec (ja oder nein)	Vsys < 119 cm/sec	79	14	93	
	Vsys ≥ 119 cm/sec	8	6	14	
Gesamtsumme		87	20	107	
Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	6,189 <sup>a</sup>	1	,013		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	4,495	1	,034		
Likelihood-Quotient	5,170	1	,023		
Exakter Test nach Fisher				,023	,023
Zusammenhang linear-mit-linear	6,131	1	,013		
Anzahl der gültigen Fälle	107				
a. 1 Zelle (25,0 %) hat die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 2,62.					
b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle					



**90. Perzentil der V<sub>sys</sub> in V0/V1 = 119 cm/sec (ja oder nein)**

**Abb. 21: 90. Perzentil der systolischen Flussgeschwindigkeit in V0/V1 = 119 cm/sec (ja oder nein) getrennt nach hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1**

Durch das Quotenverhältnis ließ sich schätzen, dass beim Nachweis einer systolischen Flussgeschwindigkeit  $\geq 119$  cm/sec im Vertebralisabgang das Risiko für das Vorliegen einer dortigen hochgradigen Stenose um den Faktor 4,2 erhöht war (Quotenverhältnis 4,23; 95 %-Konfidenzintervall 1,27 – 14,07) (siehe Tab. 14).

**Tab. 14: Risikoschätzung für das Vorliegen einer hochgradigen Stenose in V0/V1 bei einer systolischen Flussgeschwindigkeit von  $\geq 119$  cm/sec in V0/V1**

	Wert	95 %-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für 90. Perzentil der Vsys in V0/V1 = 119 cm/sec (ja oder nein) (Vsys < 119 cm/sec / Vsys $\geq$ 119 cm/sec)	4,232	1,273	14,071
Für Kohorten-Analyse hochgradige Stenose ja oder nein = nein	1,487	,937	2,359
Für Kohorten-Analyse hochgradige Stenose ja oder nein = ja	,351	,162	,762
Anzahl der gültigen Fälle	107		

#### 4.3.2 Flussgeschwindigkeiten im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)

Die Flussgeschwindigkeiten im kanalikulären Vertebralisabschnitt unterschieden sich im Mann-Whitney-U-Test weder systolisch ( $p = 0,211$ ) noch diastolisch ( $p = 0,686$ ) zwischen den Fallgruppen mit oder ohne hochgradige Vertebralisabgangsstenose (siehe Tab. 15).

**Tab. 15: Flussgeschwindigkeiten in V2 getrennt nach hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1**

Stenosegrad in V0/V1	Systolische Flussgeschwindigkeit in V2 [cm/sec]: Median (25. Perzentil; 75. Perzentil)	Diastolische Flussgeschwindigkeit in V2 [cm/sec]: Median (25. Perzentil; 75. Perzentil)
Nicht hochgradig	48 (40; 61) n = 87	13 (11; 17) n = 87
Hochgradig ( $\geq 80$ %)	46 (34,25; 57,5) n = 20	13 (8,25; 16,75) n = 20

### 4.3.3 Turbulenzen im Abgang der VA (V0/V1)

46 der 99 Fälle des Gesamtkollektivs, bei denen dieser Parameter technisch suffizient beurteilbar war, wiesen Turbulenzen im Vertebralisabgang auf (46,5 %). Von diesen hatten 12 Fälle eine hochgradige Vertebralisabgangsstenose (26,1 %), während bei 47 Fällen ohne hochgradige Vertebralisabgangsstenose dort keine Turbulenzen vorkamen (58,0 %). Mithilfe der Vierfeldertafel in Tabelle 16 wurde für diesen indirekten Stenoseparameter eine Sensitivität von 67 %, ein PPW von 26 %, eine Spezifität von 58 % und ein NPW von 89 % berechnet. Im Chi-Quadrat-Test ( $p = 0,059$ ) und in der Auswertung durch den Exakten Test nach Fisher ( $p = 0,071$ ) zeigte sich für diese Verteilung zwar ein statistischer Trend zugunsten des Vorkommens bei hochgradigen Stenosen und dem Fehlen bei geringergradigen oder fehlenden Stenosen des Abganges der VA. Eine statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht (siehe Tab. 16).

**Tab. 16: Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V0/V1**

			Turbulenzen in V0/V1		Gesamtsumme
			Nein	Ja	
Hochgradige Stenose in V0/V1	Nein		47	34	81
	Ja		6	12	18
Gesamtsumme			53	46	99
Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	3,610 <sup>a</sup>	1	,057		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	2,685	1	,101		
Likelihood-Quotient	3,639	1	,056		
Exakter Test nach Fisher				,071	,050
Zusammenhang linear-mit-linear	3,573	1	,059		
Anzahl der gültigen Fälle	99				
a. 0 Zellen (0,0 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 8,36.					
b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle					

#### 4.3.4 Turbulenzen im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)

Wenn im kanalikulären Vertebralisabschnitt Turbulenzen vorkamen, bestand in 4 von 14 Fällen (29 %) eine hochgradige Vertebralisabgangsstenose, während dies nur in 16 von 89 Fällen (18 %) ohne dort lokalisierte hochgradige Stenose der Fall war. Mithilfe der Vierfeldertafel in Tabelle 17 wurde für diesen indirekten Stenoseparameter eine Sensitivität von 20 %, ein PPW von 29 %, eine Spezifität von 88 % und ein NPW von 82 % berechnet. Diese Verteilung war jedoch im Exakten Test nach Fisher statistisch nicht signifikant ( $p = 0,465$ ) (siehe Tab. 17).

**Tab. 17: Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V2**

		Turbulenzen in V2		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
Hochgradige Stenose in V0/V1	Nein	73	10	83	
	Ja	16	4	20	
Gesamtsumme		89	14	103	
Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,868 <sup>a</sup>	1	,352		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,323	1	,570		
Likelihood-Quotient	,798	1	,372		
Exakter Test nach Fisher				,465	,273
Zusammenhang linear-mit-linear	,859	1	,354		
Anzahl der gültigen Fälle	103				
a. 1 Zelle (25,0 %) hat die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 2,72.					
b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle					

#### 4.3.5 Verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)

Ein verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären Vertebralisabschnitt als indirekter Stenoseparameter fand sich bei 3 der 20 Fälle mit hochgradiger Abgangsstenose der VA (15,0 %), während dies nur bei einem der 86 Patienten ohne hochgradige Stenose des Vertebralisabganges (1,2 %) der Fall war. Mithilfe der Vierfeldertafel in Tabelle 18 wurde für diesen indirekten Stenoseparameter eine Sensitivität von 15 %, ein PPW von 75 %, eine Spezifität von 99 % und ein NPW von 83 % berechnet. Diese Verteilung war im Exakten Test nach Fisher statistisch signifikant ( $p = 0,021$ ) (siehe Tab. 18).

**Tab. 18: Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenem oder nicht vorhandenem verzögerten systolischen Anstieg in V2**

			Verzögerter systolischer Anstieg in V2		Gesamtsumme
			Nein	Ja	
Hochgradige Stenose in V0/V1	Nein		85	1	86
	Ja		17	3	20
Gesamtsumme			102	4	106
Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	8,556 <sup>a</sup>	1	,003		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	5,170	1	,023		
Likelihood-Quotient	6,259	1	,012		
Exakter Test nach Fisher				,021	,021
Zusammenhang linear-mit-linear	8,475	1	,004		
Anzahl der gültigen Fälle	106				
a. 2 Zellen (50,0 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist ,75					
b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle					

#### 4.3.6 Verzögerter systolischer Anstieg im intrakraniellen Abschnitt der VA (V4)

Wenn ein verzögerter systolischer Anstieg sogar im intrakraniellen Vertebralisabschnitt sonographisch zu detektieren war, lag in 10 von 19 Fällen (52,6 %) ipsilateral eine hochgradige Vertebralisabgangsstenose vor, während dieser Ultraschallparameter nur in 9 von 81 Fällen ohne dort lokalisierte hochgradige nachweisbar war (11,1 %). Mithilfe der Vierfeldertafel in Tabelle 19 wurde für diesen indirekten Stenoseparameter eine Sensitivität von 50 %, ein PPW von 53 %, eine Spezifität von 89 % und ein NPW von 88 % berechnet. Mit einem p-Wert < 0,001 war diese Verteilung im Exakten Test nach Fisher statistisch hochsignifikant (siehe Tab. 19).

**Tab. 19: Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenem oder nicht vorhandenem verzögerten systolischen Anstieg in V4**

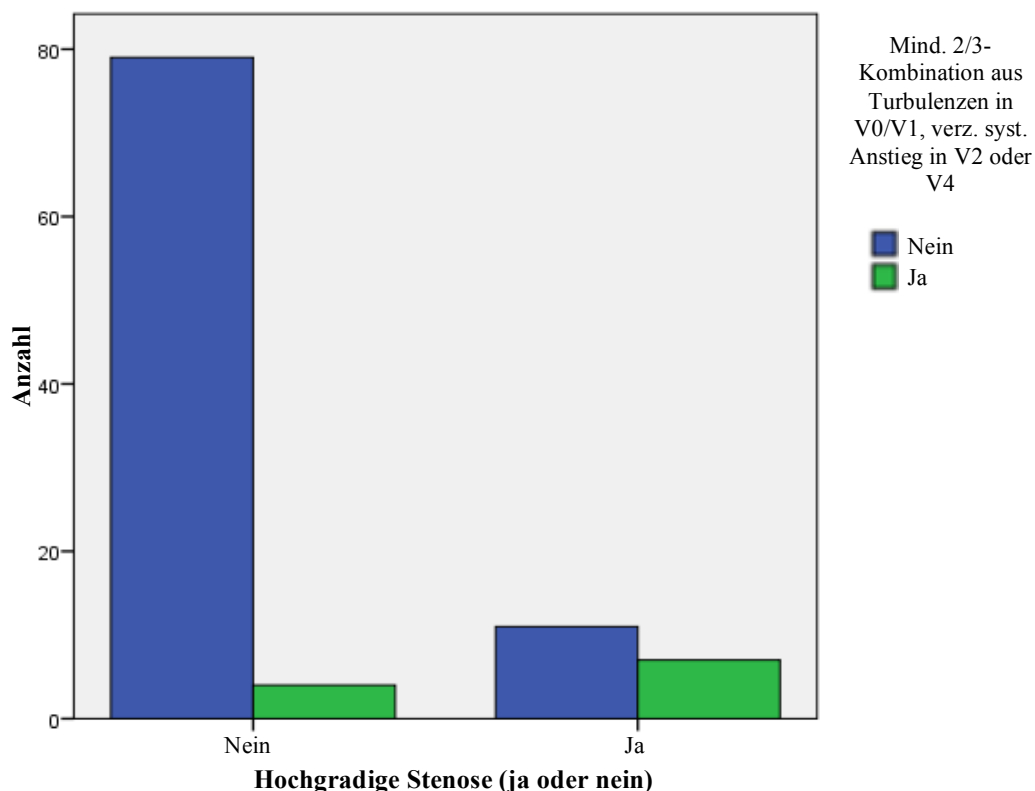
		Verzögerter systolischer Anstieg in V4		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
Hochgradige Stenose in V0/V1	Nein	72	9	81	
	Ja	10	10	20	
Gesamtsumme		82	19	101	
Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	15,883 <sup>a</sup>	1	,000		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	13,438	1	,000		
Likelihood-Quotient	13,427	1	,000		
Exakter Test nach Fisher				,000	,000
Zusammenhang linear-mit-linear	15,725	1	,000		
Anzahl der gültigen Fälle	101				
a. 1 Zelle (25,0 %) hat die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 3,76.					
b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle					

#### 4.3.7 Kombination indirekter Stenoseparameter

Nun wurde überprüft, ob das kombinierte Vorkommen indirekter Stenoseparameter in der Detektion hochgradiger Vertebralisabgangsstenosen statistisch signifikante Vorteile bietet. Hierzu wurden Turbulenzen im Abgang, ein verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären oder ein verzögerter systolischer Anstieg im intrakraniellen Abschnitt der VA erfasst und dabei das kombinierte Vorkommen von mindestens zwei dieser drei Ultraschallparameter als Hinweis auf das Vorliegen einer hochgradigen Abgangsstenose der VA mithilfe einer Kreuztabelle beurteilt (siehe Tab. 20). Hier zeigte sich, dass die genannte Parameterkombination in insgesamt 11 Fällen vorkam und dass von diesen 11 Fällen 7 eine hochgradige Vertebralisabgangsstenose aufwiesen (63,6 %). Somit kam die genannte Parameterkombination bei 7 aller 18 Fälle mit einer hochgradigen Stenose des Vertebralisabganges vor (38,9 %), während dies nur bei 4 aller 83 Fälle ohne dortige hochgradige Stenose der Fall war (4,8 %). Mithilfe der Vierfeldertafel in Tabelle 20 wurde für diesen kombinierten Stenoseparameter eine Sensitivität von 39 %, ein PPW von 64 %, eine Spezifität von 95 % und ein NPW von 88 % berechnet. Diese Verteilung war im Exakten Test nach Fisher hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) (siehe Tab. 20) und ist in Abbildung 22 graphisch im Balkendiagramm veranschaulicht.

**Tab. 20: Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorliegender oder nicht vorliegender Kombination aus mindestens zwei der drei indirekten Stenoseparameter**

			Mind. 2/3-Kombination aus Turbulenzen in V0/V1, verz. syst. Anstieg in V2 oder V4		Gesamtsumme
			Nein	Ja	
Hochgradige Stenose in V0/V1	Nein		79	4	83
	Ja		11	7	18
Gesamtsumme			90	11	101
Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	17,692 <sup>a</sup>	1	,000		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	14,355	1	,000		
Likelihood-Quotient	13,414	1	,000		
Exakter Test nach Fisher				,000	,000
Zusammenhang linear-mit-linear	17,517	1	,000		
Anzahl der gültigen Fälle	101				
a. 1 Zelle (25,0 %) hat die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 1,96.					
b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle					



**Abb. 22: Vorkommen einer mindestens 2/3-Kombination aus den drei indirekten Stenoseparametern getrennt nach hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1**

Mithilfe des Quotenverhältnisses wurde das Risiko für das Vorliegen einer hochgradigen Vertebralisabgangsstenose bei dem Vorhandensein einer Kombination aus mindestens zwei der drei untersuchten indirekten Stenoseparameter geschätzt. Dieses zeigte an, dass beim Nachweis einer solchen Kombination das Risiko für das Vorhandensein einer hochgradigen Abgangsstenose der VA um das 12,6-Fache erhöht war (Quotenverhältnis 12,57; 95 %-Konfidenzintervall 3,16–50,0) (siehe Tab. 21).

**Tab. 21: Risikoschätzung für das Vorliegen einer hochgradigen Stenose in V0/V1 bei dem Vorhandensein einer mindestens 2/3-Kombination der drei indirekten Stenoseparameter**

	Wert	95 %-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für hochgradige Stenose ja oder nein (nein / ja)	12,568	3,159	50,004
Für Kohort mindestens 2/3-Kombination aus Turbulenzen in V0/V1, verzögertem systolischen Anstieg in V2 oder V4 = nein	1,558	1,074	2,259
Für Kohort mindestens 2/3-Kombination aus Turbulenzen in V0/V1, verzögertem systolischen Anstieg in V2 oder V4 = ja	,124	,041	,379
Anzahl der gültigen Fälle	101		

#### **4.3.8 Kombination indirekter Stenoseparameter und einer erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit im Abgang der VA (V0/V1) ( $\geq 119$ cm/sec)**

Im nächsten Schritt wurde überprüft, ob die Hinzunahme der erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang ( $\geq 119$  cm/sec) zu der Kombination aus den indirekten Stenoseparametern aus Abschnitt 4.3.7 weitere statistisch signifikante Vorteile in der Detektion hochgradiger Abgangsstenosen der VA bietet. Mittels einer Kreuztabelle wurde das Vorkommen von mindestens zwei dieser drei indirekten Stenoseparameter in Kombination mit einer erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang ( $\geq 119$  cm/sec) als Hinweis auf das Vorliegen einer dort lokalisierten hochgradigen Stenose beurteilt (siehe Tab. 22). Hierbei zeigte sich allerdings, dass diese Kombination nur in 5 Fällen des gesamten Fallkollektivs vorkam. Von diesen 5 Fällen wiesen jedoch 3 eine hochgradige Vertebralisabgangsstenose auf (60,0 %). Demnach kam die genannte Parameterkombination bei 3 aller 20 Fälle mit einer hochgradigen Abgangsstenose der VA vor (15,0 %), während dies nur bei 2 aller 87 Fälle ohne eine solche Stenose der Fall war (2,3 %). Mithilfe der Vierfeldertafel in Tabelle 22 wurde für diesen kombinierten

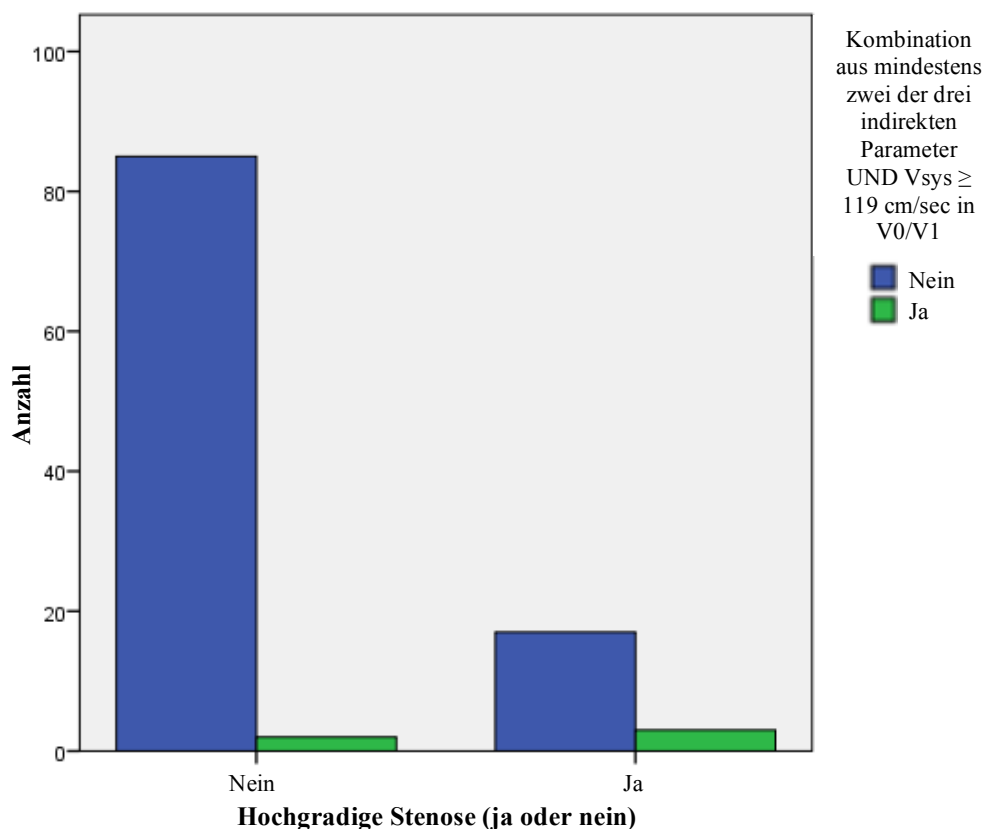


Stenoseparameter eine Sensitivität von 15 %, ein PPW von 60 %, eine Spezifität von 98 % und ein NPW von 83 % berechnet. Diese Verteilung war im Exakten Test nach Fisher statistisch signifikant ( $p = 0,044$ ) (siehe Tab. 22) und ist in Abbildung 23 graphisch im Balkendiagramm veranschaulicht.

**Tab. 22: Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorliegender oder nicht vorliegender Kombination aus mindestens zwei der drei indirekten Stenoseparameter und einer erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit in V0/V1 ( $\geq 119$  cm/sec)**

		Mind. 2/3-Kombination aus indirekten Parametern UND $V_{\text{sys}} \geq 119 \text{ cm/sec}$ in V0/V1		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
Hochgradige Stenose in V0/V1	Nein	85	2	87	
	Ja	17	3	20	
Gesamtsumme		102	5	107	
Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	5,889 <sup>a</sup>	1	,015		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	3,383	1	,066		
Likelihood-Quotient	4,443	1	,035		
Exakter Test nach Fisher				,044	,044
Zusammenhang linear-mit-linear	5,834	1	,016		
Anzahl der gültigen Fälle	107				
a. 2 Zellen (50,0 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist ,93.					
b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle					

Mithilfe des Quotenverhältnisses wurde das Risiko für das Vorliegen einer hochgradigen Vertebralisabgangsstenose beim Vorliegen einer Kombination aus mindestens zwei der drei genannten indirekten Stenoseparameter bei einer zusätzlich gemessenen Erhöhung der systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang ( $\geq 119$  cm/sec) geschätzt. Dieses zeigte an, dass beim Nachweis dieser Kombination das Risiko für das Vorliegen einer dortigen hochgradigen Stenose um das 7,5-Fache erhöht war (Quotenverhältnis 7,50; 95 %-Konfidenzintervall 1,16–48,34) (siehe Tab. 23). Insgesamt zeigte sich jedoch, dass diese Kombination der indirekten Stenoseparameter unter Hinzunahme der erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang ( $\geq 119$  cm/sec) der nur aus den indirekten Stenoseparametern bestehenden Kombination (vgl. Abschnitt 4.3.7) nicht überlegen war.



**Abb. 23: Vorkommen einer Kombination aus mindestens zwei der drei indirekten Parameter und einer erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit in V0/V1 ( $\geq 119$  cm/sec) getrennt nach hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1**

**Tab. 23: Risikoschätzung für das Vorliegen einer hochgradigen Stenose in V0/V1 bei einer Kombination aus mindestens zwei der drei indirekten Stenoseparameter und einer erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit in V0/V1 ( $\geq 119$  cm/sec)**

	Wert	95 %-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für hochgradige Stenose ja oder nein (nein / ja)	7,500	1,164	48,344
Für Kohorten-Analyse mindestens 2/3-Kombination aus ind. Parametern UND $V_{sys} \geq 119$ cm/sec in V0/V1 = nein	1,149	,953	1,386
Für Kohorten-Analyse mindestens 2/3-Kombination aus ind. Parametern UND $V_{sys} \geq 119$ cm/sec in V0/V1 = ja	,153	,027	,858
Anzahl der gültigen Fälle	107		

#### **4.4 Auswertung der Ultraschallparameter unter Ausschluss von Fällen mit zusätzlichen hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen in weiteren hirnversorgenden arteriellen Gefäßen**

Um den hämodynamischen Einfluss von zusätzlichen hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen von mindestens einem weiteren hirnversorgenden arteriellen Gefäß neben einer etwaigen Stenose des Vertebralisabganges auszuschließen, erfolgte abschließend eine separate Auswertung der Daten unter Ausschluss der betroffenen Fälle. Bei dieser neuen Auswertung gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass es sich nun um ein kleineres Fallkollektiv handelte. Statt der ursprünglichen 109 Fälle umfasste dieses modifizierte Kollektiv nur noch 66 Fälle. Hiervon wiesen 31 Fälle keine, 11 Fälle eine niedriggradige, 13 Fälle eine mittelgradige und 11 Fälle eine hochgradige Vertebralisabgangsstenose auf.

##### **4.4.1 Flussgeschwindigkeiten**

Die Auswertung der Flussgeschwindigkeiten im Vertebralisabgang getrennt nach den dortigen verschiedenen Stenosegradgruppen (keine, niedriggradige, mittelgradige oder hochgradige Stenose) zeigte, dass sich diese weder systolisch ( $p = 0,745$  im Kruskal-Wallis-Test) noch diastolisch ( $p = 0,934$  im Kruskal-Wallis-Test) signifikant voneinander unterschieden. Bei der Auswertung im kanalikulären Vertebralisabschnitt verhielt es sich ähnlich, da weder die systolische ( $p = 0,401$ ) noch die diastolische Flussgeschwindigkeit ( $p = 0,507$ ) eine statistische Signifikanz im Kruskal-Wallis-Test erreichte.

Beim Vergleich der Fälle mit einer hochgradigen Stenose des Vertebralisabganges ( $n = 11$ ) mit jenen ohne Nachweis einer solchen Stenose ( $n = 55$ ) fanden sich weder bezüglich der dortigen systolischen ( $p = 0,540$  im Mann-Whitney-U-Test) noch bezüglich der dortigen diastolischen Flussgeschwindigkeit ( $p = 0,699$  im Mann-Whitney-U-Test) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Flussgeschwindigkeiten im kanalikulären Vertebralisabschnitt konnten bei dieser Auswertung ebenfalls weder systolisch ( $p = 0,528$ ) noch diastolisch ( $p = 0,461$ ) eine statistische Signifikanz im Mann-Whitney-U-Test erreichen.

#### 4.4.2 Turbulenzen im Abgang der VA (V0/V1)

Der Mehrfeldertafel in Tabelle 24 zeigt, dass bei 54,5 % mit niedriggradigen, bei 50,0 % mit mittelgradigen und bei 66,7 % der Fälle mit hochgradigen Abgangsstenosen der VA Turbulenzen im Vertebralisabgang auftraten. Die Fälle ohne Vertebralisabgangsstenose wiesen hingegen nur in 17,2 % Turbulenzen im Vertebralisabgang auf. Im Chi-Quadrat-Test war diese Gruppenverteilung des zu untersuchenden Stenoseparameters statistisch deutlich signifikant ( $p = 0,003$ ) (siehe Tab. 24).

**Tab. 24: Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V0/V1**

		Turbulenzen in V0/V1		Gesamt- summe
		Nein	Ja	
Stenosegrad in V0/V1	Keine Stenose	24	5	29
	Niedriggradig (< 50 %)	5	6	11
	Mittelgradig (50–79 %)	6	6	12
	Hochgradig (≥ 80 %)	3	6	9
Gesamtsumme		38	23	61
<b>Chi-Quadrat-Tests</b>				
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	
Pearson-Chi-Quadrat	10,485 <sup>a</sup>	3	,015	
Likelihood-Quotient	10,924	3	,012	
Zusammenhang linear-mit-linear	8,667	1	,003	
Anzahl der gültigen Fälle	61			
a. 3 Zellen (37,5 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 3,39.				

In der Auswertung nach Vorliegen einer hochgradigen oder nicht hochgradigen Stenose des Vertebralisabganges war dies nicht mehr statistisch signifikant. Es zeigte sich lediglich ein statistischer Trend, was daran liegen dürfte, dass in der Fallgruppe ohne hochgradige Stenosen auch jene Patienten mit niedrig- und mittelgradigen Stenosen vertreten waren, die ebenfalls in 50 bis 55 % aller Fälle Turbulenzen im Abgang der VA aufwiesen, auch wenn dieser Prozentsatz geringer ist als bei den hochgradigen Stenosen ( $p = 0,070$  im Exakten Test nach Fisher) (siehe Tab. 25). Mithilfe der Vierfeldertafel in Tabelle 25 wurde für diesen indirekten Stenoseparameter eine Sensitivität von 67 %, ein PPW von 26 %, eine Spezifität von 67 % und ein NPW von 92 % berechnet.

**Tab. 25: Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V0/V1**

		Turbulenzen in V0/V1		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
Hochgradige Stenose in V0/V1	Nein	35	17	52	
	Ja	3	6	9	
Gesamtsumme		38	23	61	
Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	3,770 <sup>a</sup>	1	,052		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	2,463	1	,117		
Likelihood-Quotient	3,654	1	,056		
Exakter Test nach Fisher				,070	,060
Zusammenhang linear-mit-linear	3,708	1	,054		
Anzahl der gültigen Fälle	61				
a. 1 Zelle (25,0 %) hat die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 3,39.					
b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle					

#### 4.4.3 Turbulenzen im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)

Es fanden sich weder zwischen den verschiedenen Stenosegradgruppen ( $p = 0,219$  im Chi-Quadrat-Test) (siehe Tab. 26) noch im Vergleich zwischen hochgradiger oder nicht hochgradiger Vertebralisabgangsstenose ( $p = 0,141$  im Exakten Test nach Fisher) (siehe Tab. 27) statistisch signifikante Unterschiede im Vorhandensein von Turbulenzen im kanalikulären Vertebralisabschnitt. Insgesamt war deren dortiger Nachweis in diesem eingeschränkten Fallkollektiv – ohne zusätzliche hochgradige Stenosen oder Verschlüsse in weiteren hirnversorgenden Arterien – mit nur 4 Fällen sehr selten (siehe Tab. 26 und 27). Mithilfe der Vierfeldertafel in Tabelle 27 wurde für den vorliegenden indirekten Stenoseparameter in der Auswertung nach hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose des Vertebralisabganges eine Sensitivität von 18 %, ein PPW von 50 %, eine Spezifität von 96 % und ein NPW von 84 % berechnet.

**Tab. 26: Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V2**

		Turbulenzen in V2		Gesamt- summe
		Nein	Ja	
Stenosegrad in V0/V1	Keine Stenose	29	1	30
	Niedriggradig (< 50 %)	9	1	10
	Mittelgradig (50–79 %)	11	0	11
	Hochgradig (≥ 80 %)	9	2	11
Gesamtsumme		58	4	62
<b>Chi-Quadrat-Tests</b>				
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	
Pearson-Chi-Quadrat	3,958 <sup>a</sup>	3	,266	
Likelihood-Quotient	3,962	3	,266	
Zusammenhang linear-mit-linear	1,513	1	,219	
Anzahl der gültigen Fälle	62			
a. 4 Zellen (50,0 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist ,65.				

**Tab. 27: Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V2**

			Turbulenzen in V2		Gesamtsumme
			Nein	Ja	
Hochgradige Stenose in V0/V1	Nein		49	2	51
	Ja		9	2	11
Gesamtsumme			58	4	62
Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	3,049 <sup>a</sup>	1	,081		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	1,144	1	,285		
Likelihood-Quotient	2,357	1	,125		
Exakter Test nach Fisher				,141	,141
Zusammenhang linear-mit-linear	3,000	1	,083		
Anzahl der gültigen Fälle	62				
a. 2 Zellen (50,0 %) hat die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist ,71.					
b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle					

#### 4.4.4 Verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären Abschnitt der VA (V2)

Ein verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären Vertebralisabschnitt kam in diesem eingeschränkten Fallkollektiv nur ein einziges Mal vor. Bei diesem Fall handelte es sich um eine hochgradige Vertebralisabgangsstenose. Eine sinnvolle statistische Analyse gelingt bei zu geringer Fallzahl jedoch nicht.

#### 4.4.5 Verzögerter systolischer Anstieg im intrakraniellen Abschnitt der VA (V4)

Ein verzögerter systolischer Anstieg im intrakraniellen Abschnitt der VA kam hingegen mit einer deutlichen statistischen Signifikanz im Vergleich zwischen den verschiedenen Stenosegradgruppen des Vertebralisabganges vor. Im Chi-Quadrat-Test konnte dieser indirekte Stenoseparameter im Vergleich zwischen den vier Stenosegradgruppen einen p-Wert von 0,002 erreichen (siehe Tab. 28).

**Tab. 28: Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenem oder nicht vorhandenem verzögerten systolischen Anstieg in V4**

				Verzögerter systolischer Anstieg in V4		Gesamtsumme
				Nein	Ja	
Stenosegrad in V0/V1	Keine Stenose			27	3	30
	Niedriggradig (< 50 %)			10	0	10
	Mittelgradig (50–79 %)			10	2	12
	Hochgradig (≥ 80 %)			4	6	10
Gesamtsumme				51	11	62
<b>Chi-Quadrat-Tests</b>						
			Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	
Pearson-Chi-Quadrat			15,634 <sup>a</sup>	3	,001	
Likelihood-Quotient			14,186	3	,003	
Zusammenhang linear-mit-linear			9,324	1	,002	
Anzahl der gültigen Fälle			62			
a. 3 Zellen (37,5 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 1,77.						

Im Vergleich zwischen einer vorliegenden oder nicht vorliegenden hochgradigen Stenose des Vertebralisabganges wurde im Exakten Test nach Fisher ein ähnlich deutlicher p-Wert für das Vorkommen eines verzögerten systolischen Anstieges im kanalikulären Vertebralisabschnitt berechnet ( $p = 0,001$ ) (siehe Tab. 29). Mithilfe der Vierfeldertafel in Tabelle 29 wurde für diesen indirekten Stenoseparameter eine Sensitivität von 60 %, ein PPW von 55 %, eine Spezifität von 90 % und ein NPW von 92 % berechnet.

**Tab. 29: Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenem oder nicht vorhandenem verzögerten systolischen Anstieg in V4**

		Verzögerter systolischer Anstieg in V4		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
Hochgradige Stenose in V0/V1	Nein	47	5	52	
	Ja	4	6	10	
Gesamtsumme		51	11	62	
Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	14,589 <sup>a</sup>	1	,000		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	11,341	1	,001		
Likelihood-Quotient	11,583	1	,001		
Exakter Test nach Fisher				,001	,001
Zusammenhang linear-mit-linear	14,354	1	,000		
Anzahl der gültigen Fälle	62				
a. 1 Zelle (25,0 %) hat die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 1,77.					
b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle					



## 4.5 Zusammenfassung der Auswertungsergebnisse

Die nachfolgende Zusammenfassung bezieht sich auf das gesamte Fallkollektiv – ohne Ausschluss der Fälle mit zusätzlichen hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen weiterer hirnversorgender Arterien neben einer etwaigen Vertebralisabgangsstenose:

Auffällig war, dass die systolische Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang ( $V_0/V_1$ ) als aussagekräftiger direkter Stenoseparameter imponiert hat. Dabei hat sie sich sowohl für die Unterscheidung zwischen den vier verschiedenen Stenosegradgruppen als auch für die Abgrenzung einer hochgradigen von einer nicht hochgradigen Stenose des Vertebralisabganges als gewichtiger duplexsonographischer Parameter bewährt. Der ermittelte Schwellenwert der systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang ( $V_0/V_1$ ) ( $\geq 119$  cm/sec) für das Vorliegen einer dort lokalisierten hochgradigen Stenose stellte sich ebenfalls als aussagekräftiger Stenoseparameter heraus.

Darüber hinaus haben sich auch die indirekten Stenoseparameter als wichtige und aussagekräftige Parameter in der Beurteilung einer Vertebralisabgangsstenose erwiesen. Hier sind zum einen der Nachweis von Turbulenzen im Vertebralisabgang ( $V_0/V_1$ ) und zum anderen das Vorkommen eines verzögerten systolischen Anstieges im kanalikulären ( $V_2$ ) bzw. im intrakraniellen Vertebralisabschnitt ( $V_4$ ) zu nennen. Sowohl bei der Unterscheidung zwischen den vier verschiedenen Stenosegradgruppen als auch bei der Abgrenzung einer hochgradigen von einer nicht hochgradigen Abgangsstenose der VA war jeder einzelne dieser drei indirekten Stenoseparameter von großer Bedeutung. Für die Abgrenzung einer hochgradigen von einer nicht hochgradigen Abgangsstenose der VA konnte die Kombination aus mindestens zwei dieser drei indirekten Parameter jedoch eine noch höhere statistische Aussagekraft erreichen. Die umfangreichere Kombination unter Hinzunahme der erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang ( $V_0/V_1$ ) ( $\geq 119$  cm/sec) zu der zuvor genannten Kombination stellte sich ebenfalls als aussagekräftiger Parameter in der Unterscheidung zwischen einer hochgradigen und einer nicht hochgradigen Vertebralisabgangsstenose heraus. Sie war jedoch der nur aus den indirekten Stenoseparametern bestehenden Kombination nicht überlegen.

Die diastolische Flussgeschwindigkeit im Abgang ( $V_0/V_1$ ), die systolische und die diastolische Flussgeschwindigkeit im kanalikulären Abschnitt ( $V_2$ ), das Auftreten von Turbulenzen im kanalikulären Abschnitt ( $V_2$ ) sowie das Vorhandensein eines Pendelflusses in intrakraniellen Abschnitt der VA ( $V_4$ ) oder in der BA konnten sich hingegen nicht als zuverlässige duplexsonographische Parameter in der Beurteilung einer Vertebralisabgangsstenose erweisen.

Die Auswertungsergebnisse der Ultraschallparameter werden im Folgenden getrennt nach den unterschiedlichen Auswertungsgruppen und Fallkollektiven zusammenfassend tabellarisch dargestellt (siehe Tab. 30 und Tab. 31).

**Tab. 30: Zusammenfassung der statistischen Auswertungsergebnisse der Ultraschallparameter getrennt nach Stenosegrad des Vertebralisabganges \***

Ultraschallparameter	Gesamtes Fallkollektiv <sup>a</sup>		Eingeschränktes Fallkollektiv <sup>b</sup>	
	Signifikant	Nicht signifikant	Signifikant	Nicht signifikant
Vsys in V0/V1	p = 0,044 (K)			p = 0,745 (K)
Vdia in V0/V1		p = 0,147 (K)		p = 0,934 (K)
Vsys in V2		p = 0,165 (K)		p = 0,401 (K)
Vdia in V2		p = 0,558 (K)		p = 0,507 (K)
Turbulenzen in V0/V1	p = 0,005 (C)		p = 0,003 (C)	
Turbulenzen in V2		p = 0,112 (C)		p = 0,219 (C)
Verzögerter syst. Anstieg in V2	p = 0,006 (C)		Fallzahl zu gering	
Verzögerter syst. Anstieg in V4	p < 0,001 (C)		p = 0,002 (C)	
Pendelfluss in V4 oder in der BA	Fallzahl zu gering		Fallzahl zu gering	
Schwellenwert der Vsys in V0/V1 [≥ 119 cm/sec]	Keine statistische Erfassung		Keine statistische Erfassung	
Kombination indirekter Parameter	Keine statistische Erfassung		Keine statistische Erfassung	
Kombination indirekter Parameter + Vsys in V0/V1 ≥ 119 cm/sec	Keine statistische Erfassung		Keine statistische Erfassung	
a. Gesamtes Fallkollektiv (vgl. Abschnitt 4.2)				
b. Eingeschränktes Fallkollektiv unter Ausschluss von Fällen mit zusätzlichen hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen in weiteren hirnvorsorgenden arteriellen Gefäßen neben einer etwaigen Vertebralisabgangsstenose (vgl. Abschnitt 4.4)				

\* Anmerkungen zu Tab. 30: **C** = Chi-Quadrat-Test, **K** = Kruskal-Wallis-Test, **p** = p-Wert, **Vdia** = Diastolische Flussgeschwindigkeit, **Vsys** = Systolische Flussgeschwindigkeit. Bei p < 0,05 wurde eine statistische Signifikanz angenommen.

**Tab. 31: Zusammenfassung der statistischen Auswertungsergebnisse der Ultraschallparameter mit Gruppenunterteilung in hochgradige ( $\geq 80\%$ ) oder nicht hochgradige Vertebralisabgangsstenose \***

Ultraschallparameter	Gesamtes Fallkollektiv <sup>a</sup>		Eingeschränktes Fallkollektiv <sup>b</sup>	
	Signifikant	Nicht signifikant	Signifikant	Nicht signifikant
Vsys in V0/V1	p = 0,036 (M)			p = 0,540 (M)
Vdia in V0/V1		p = 0,332 (M)		p = 0,699 (M)
Vsys in V2		p = 0,211 (M)		p = 0,528 (M)
Vdia in V2		p = 0,686 (M)		p = 0,461 (M)
Turbulenzen in V0/V1 <i>Sensitivität / PPW</i> <i>Spezifität / NPW</i>		p = 0,071 (E) 67 % / 26 % 58 % / 89 %		p = 0,070 (E) 67 % / 26 % 67 % / 92 %
Turbulenzen in V2 <i>Sensitivität / PPW</i> <i>Spezifität / NPW</i>		p = 0,465 (E) 20 % / 29 % 88 % / 82 %		p = 0,141 (E) 18 % / 50 % 96 % / 84 %
Verzögerter syst. Anstieg in V2 <i>Sensitivität / PPW</i> <i>Spezifität / NPW</i>	p = 0,021 (E) 15 % / 75 % 99 % / 83 %		<i>Fallzahl zu gering</i>	
Verzögerter syst. Anstieg in V4 <i>Sensitivität / PPW</i> <i>Spezifität / NPW</i>	p < 0,001 (E) 50 % / 53 % 89 % / 88 %		p = 0,001 (E) 60 % / 55 % 90 % / 92 %	
Pendelfluss in V4 oder in der BA	<i>Fallzahl zu gering</i>		<i>Fallzahl zu gering</i>	
Schwellenwert der Vsys in V0/V1 [≥ 119 cm/sec] <i>Sensitivität / PPW</i> <i>Spezifität / NPW</i>	p = 0,023 (E)  30 % / 43 % 91 % / 85 %		<i>Keine statistische Erfassung</i>	
Kombination indirekter Parameter <i>Sensitivität / PPW</i> <i>Spezifität / NPW</i>	p < 0,001 (E) 39 % / 64 % 95 % / 88 %		<i>Keine statistische Erfassung</i>	
Kombination indirekter Parameter + Vsys in V0/V1 ≥ 119 cm/sec <i>Sensitivität / PPW</i> <i>Spezifität / NPW</i>	p = 0,044 (E)  15 % / 60 % 98 % / 83 %		<i>Keine statistische Erfassung</i>	
a. Gesamtes Fallkollektiv (vgl. Abschnitt 4.3)				
b. Eingeschränktes Fallkollektiv unter Ausschluss von Fällen mit zusätzlichen hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen in weiteren hirnversorgenden arteriellen Gefäßen neben einer etwaigen Vertebralisabgangsstenose (vgl. Abschnitt 4.4)				

\* Anmerkungen zu Tab. 31: **E** = Exakter Test nach Fisher, **M** = Mann-Whitney-U-Test, **NPW** = Negativer prädiktiver Wert, **p** = p-Wert, **PPW** = Positiver prädiktiver Wert, **Vdia** = Diastolische Flussgeschwindigkeit, **Vsys** = Systolische Flussgeschwindigkeit. Bei p < 0,05 wurde eine statistische Signifikanz angenommen.

## 5 Diskussion

### 5.1 Zielsetzung

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, da im Gegensatz zur Karotisstenose bisher noch keine eindeutigen und allgemein gültigen duplexsonographischen Kriterien etabliert wurden, um eine Vertebralisstenose sonographisch zu definieren. Daneben sind Stenosen des vertebrobasilären Stromgebietes deutlich seltener Gegenstand der Forschung als die des Karotisstromgebietes. Dies ist einerseits der Tatsache geschuldet, dass Schlaganfälle deutlich häufiger durch Anomalien im Karotisstromgebiet bedingt sind und andererseits, dass Anomalien der Vertebralarterien im Vergleich schwieriger zu beurteilen sind [49]. Aus diesen Gründen haben sich bis dato nur wenige Studien mit den hämodynamischen Ultraschallparametern sowie den diagnostischen Grenzwerten zur Quantifizierung der Vertebralisstenose bzw. der Vertebralisabgangsstenose beschäftigt [40]. In der bisher zur Verfügung stehenden Literatur erfolgte die sonographische Beurteilung des stenosierten Vertebralisabganges überwiegend anhand der systolischen Flussgeschwindigkeit im Abgangsbereich. Daneben lassen sich allerdings nur vereinzelt Studien finden, die eine solche Beurteilung mithilfe indirekter Stenoseparameter vornahmen. Wenn dies der Fall war, wurden solche indirekten Stenoseparameter allenfalls zur Ergänzung oder sekundär herangezogen, wenn eine direkte Beurteilung des Vertebralisabganges nicht möglich war. Dennoch finden die indirekten Stenoseparameter regelmäßig Erwähnung in den gängigen Handbüchern der Doppler- und Duplexsonographie [50-52].

Obwohl den indirekten Stenoseparametern somit in der Literatur durchaus eine gewisse Bedeutung zukommt, hat sich jedoch, nach unserem Kenntnisstand, bis heute niemand mit der Frage beschäftigt, in welcher Hinsicht sich diese Parameter überhaupt für die Quantifizierung der Vertebralisabgangsstenose eignen. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie – in Anlehnung an die Kriterien der Karotisstenose – insbesondere die Wertigkeit ausgewählter indirekter sowie bereits etablierter direkter Ultraschallparameter in der duplexsonographischen Detektion und Graduierung der Vertebralisabgangsstenose untersucht. Das Studienziel bestand darin, mit den so gewonnenen Studienergebnissen einen Beitrag zu leisten, um einer dringend erforderlichen sonographischen Definition der Vertebralisstenose ein Stück näherzukommen.

## 5.2 Kernaussage der Studienergebnisse

In der duplexsonographischen Diagnostik des vertebrobasilären Stromgebietes konnten sich keinesfalls alle untersuchten Parameter als tauglich erweisen, um eine zuverlässige Detektion oder Graduierung einer etwaigen Vertebralisabgangsstenose vorzunehmen. In der Gruppe der indirekten Stenoseparameter konnten sich lediglich das Vorliegen eines verzögerten systolischen Anstieges im kanalikulären (V2) bzw. im intrakraniellen Vertebralisabschnitt (V4) sowie auftretende Turbulenzen im Abgang der VA (V0/V1) als aussagekräftige Kriterien für die Quantifizierung einer Stenose des Vertebralisabganges beweisen. Der in der Literatur beschriebene hohe Stellenwert der im Vertebralisabgang (V0/V1) gemessenen systolischen Flussgeschwindigkeit wurde durch unsere Ergebnisse bestätigt und ein entsprechender Schwellenwert einer hochgradigen Stenose erarbeitet. Zudem konnten wir eine vielversprechende Kombination aus mindestens zwei der drei zuvor genannten indirekten Stenoseparameter ausarbeiten, um eine hochgradige Stenose ( $\geq 80\%$ ) des Vertebralisabganges duplexsonographisch zu erkennen.

## 5.3 Bewertung der verschiedenen Fallkollektive

Obwohl das unserer Studie zugrundeliegende Patientenkollektiv insgesamt nur aus 80 verschiedenen Patienten bestand, konnten daraus dennoch 109 individuelle Fälle gebildet werden, die sich gleichmäßig auf die rechte ( $n = 54$ ) und die linke VA ( $n = 55$ ) verteilten. Folglich ist keine Seite gegenüber der anderen überrepräsentiert. Da wir weder bei der Auswahl noch bei der Auswertung der Fälle zwischen den Geschlechtern unterschieden, ist das männliche Geschlecht mit  $72,5\%$  gegenüber dem weiblichen mit  $27,5\%$  aller Fälle deutlich überrepräsentiert. Dies gilt es bezüglich der Verallgemeinerbarkeit unserer Ergebnisse zu berücksichtigen, da deren Mehrzahl anhand des männlichen Geschlechtes erhoben wurde. Von diesen insgesamt 109 Fällen wiesen 43 keine Abgangsstenose der VA auf und gehörten somit der Kontrollgruppe an. Von den übrigen 66 Fällen mit einer gesicherten Stenose wiesen 23 eine niedriggradige ( $< 50\%$ ), 22 eine mittelgradige ( $50\text{--}79\%$ ) und 21 eine hochgradige Stenose ( $\geq 80\%$ ) auf. Die Fallzahlen waren somit ähnlich auf die Stenosegrade verteilt und waren in der Auswertung der sonographischen Parameter getrennt nach Stenosegrad (vgl. Abschnitt 4.2) gut miteinander vergleichbar. In der Auswertung der Ultraschallparameter mit der modifizierten Gruppenunterteilung in hochgradige ( $n = 21$ ) oder nicht hochgradige Vertebralisabgangsstenose ( $n = 88$ ) (vgl.

Abschnitt 4.3) war die Fallzahl der hochgradigen Stenosen hingegen verhältnismäßig gering, was die statistische Aussagekraft dieser Ergebnisse einschränkt.

Bei der Auswertung der Ultraschallparameter unter Ausschluss von Fällen mit zusätzlichen hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen in mindestens einer weiteren hirnversorgenden Arterie neben einer etwaigen Abgangsstenose der VA (vgl. Abschnitt 4.4) verhielt es sich ähnlich. Hier schrumpfte das Gesamtkollektiv von 109 auf 66 Fälle, von denen 31 keine Stenose, 11 eine niedriggradige, 13 eine mittelgradige und 11 eine hochgradige Stenose des Vertebralisabganges aufwiesen. In diesem eingeschränkten Fallkollektiv konnte sowohl bei der Auswertung getrennt nach Stenosegrad als auch nach hochgradiger ( $n = 11$ ) oder nicht hochgradiger Stenose ( $n = 55$ ) bei deutlich weniger Stenoseparametern eine statistische Signifikanz festgestellt werden. Hier stellt sich die Frage, ob dies tatsächlich den abweichenden hämodynamischen Verhältnissen unter Ausschluss jener Fälle oder doch eher der sehr geringen Fallzahl geschuldet ist. Die Konsequenzen dieses Fallausschlusses führten schließlich so weit, dass lediglich ein einziger Fall dieses neuen Fallkollektivs mit einem verzögerten systolischen Anstieg in V2 verblieb, auf dessen Basis keine sinnvolle statistische Analyse erfolgen konnte. Der Trend zeigte jedoch, dass die wenigen statistisch signifikanten Stenoseparameter des Abschnittes 4.4 auch in den Abschnitten 4.2 und 4.3 über eine statistische Signifikanz verfügten. Jedoch ist bei den unter Abschnitt 4.4 gewonnenen Studienergebnissen von keiner hohen Aussagekraft auszugehen. Aus diesen Gründen wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass sich im Folgenden alle Vergleiche mit der vorliegenden Studie auf die statistischen Auswertungen der Ultraschallparameter auf Basis des Gesamtkollektivs – ohne Ausschluss der Fälle mit zusätzlichen hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen in mindestens einem weiteren hirnversorgenden arteriellen Gefäß – beziehen.

## **5.4 Bewertung der Risikofaktoren**

Es gestaltete sich äußerst schwierig, verlässliche Informationen über das Vorliegen bzw. das Fehlen der vier atherosklerotischen Risikofaktoren aus den verfügbaren Unterlagen zu erhalten, da deren Dokumentation nicht immer regelhaft erfolgte. Der Trend unter den eindeutig dokumentierten Fällen zeigt zwar, dass die Risikofaktoren im Hinblick auf das Gesamtkollektiv durchaus häufig vorkamen. Eine statistisch sinnvolle Unterscheidung zwischen den Fällen mit und jenen ohne eine mindestens niedriggradige Abgangsstenose der VA gelang jedoch aufgrund zu geringer Fallzahl nicht (vgl. Abschnitt 4.1.3).

## 5.5 Verbreitung der Ultraschalldiagnostik der Vertebralarterien

In der neuroangiologischen Diagnostik ist die Duplexsonographie der Vertebralarterien geringer verbreitet als die Duplexsonographie der Karotiden [53]. Dies ist diversen Gegebenheiten geschuldet, die an späterer Stelle erläutert werden. Dennoch haben sich seit der Etablierung der Dopplersonographie in der Darstellung der extrakraniellen VA – Mitte der 1970er Jahre – [54] und den ersten Erfahrungen in der duplexsonographischen Darstellung des Vertebralisabganges – Mitte der 1980er Jahre – [55] einige Autoren mit dieser Thematik befasst [53]. Obwohl seitdem einige Studien veröffentlicht wurden, die sich mit der sonographischen Beurteilung der Vertebralisabgangsstenose beschäftigten, liegen bis heute keine einheitlichen und allgemein gültigen sonographischen Kriterien für die Stenosequantifizierung einer Vertebralisabgangsstenose vor [56].

Khan et al. haben im Jahr 2007 ein Review veröffentlicht, in dem sie insgesamt elf verschiedene Studien miteinander verglichen, von denen sich fünf Studien mit der duplexsonographischen Bildgebung der Vertebralisabgangsstenose beschäftigten [39]. Ähnlich der vorliegenden Studie wurde hierzu die intraarterielle Angiographie als Referenzstandard gewählt. Die in diesen Studien verwendeten Techniken und Parameter verfolgten dabei jedoch andere Ansätze als in der vorliegenden Studie. Drei dieser fünf Studien stammen aus den 1980er Jahren und verwendeten zur Beurteilung der Stenose die Duplexsonographie ohne Farbkodierung: Ackerstaff et al. zogen 1984 die antegrade Flussrichtung mit einer Spitzenfrequenz  $> 4$  kHz, die zunehmende Verbreiterung des Dopplerspektrums sowie systolische Turbulenzen im Vertebralisabgang heran, um eine Stenose von 1 bis 99 % zu definieren [57]. 1988 benutzten Ackerstaff et al. dieselben Kriterien, um eine Stenose von 50 bis 99 % zu definieren [58]. Visona et al. definierten eine Stenose von 50 bis 99 % hingegen mit einer erhöhten Frequenz  $> 2$  kHz verbunden mit einer Dopplerspektrumverbreiterung sowie einem hohen und scharfen Ton aus dem Lautsprecher des Dopplergerätes [59]. Die beiden weiteren Studien dieses Reviews wurden hingegen mithilfe der farbkodierten Duplexsonographie in den 2000er Jahren durchgeführt: De Bray et al. sprachen bei einer lokalen Flussgeschwindigkeitszunahme um 20 % von einer Stenose  $> 50$  %, während eine Flussgeschwindigkeitsabnahme bei einer gleichzeitigen systolischen Verzögerung verbunden mit einer Einkerbung des Dopplerspektrums unter einer künstlich erzeugten Durchblutungssteigerung für eine Stenose  $> 70$  % sprach [60]. Harrer et al. nutzten neben der zweidimensionalen auch die dreidimensionale farbkodierte Duplexsonographie, um eine Vertebralisabgangsstenose zu diagnostizieren [49]. Für die herkömmliche zweidimensionale Duplexsonographie

zogen sie eine Veränderung der Pulsatilität und der Amplitude des Dopplerspektrums in den poststenotischen Vertebralisabschnitten als indirektes Kriterium und einen Anstieg der maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit (PSV) im Vertebralisabgang als direktes Kriterium zur Detektion einer Stenose  $> 70\%$  heran. Darüber hinaus nahmen sie anhand des Schweregrades auftretender Turbulenzen sowie anhand poststenotischer Pulsatilitätsänderungen im direkten Vergleich mit der kontralateralen VA eine nähere Klassifizierung von Stenosen  $> 70\%$  vor.

## **5.6 Bewertung der sonographischen Stenoseparameter**

### **5.6.1 Systolische und diastolische Flussgeschwindigkeiten**

Da wir in unserer Studie im Kolmogorov-Smirnov-Test weder für die Messergebnisse der systolischen noch für die Messergebnisse der diastolischen Flussgeschwindigkeiten in den verschiedenen Vertebralisabschnitten eine Normalverteilung feststellen konnten, bestimmten wir dementsprechend jeweils den Median sowie das 25. Perzentil und das 75. Perzentil. Dies gilt es zu beachten, da die zitierten Studien meist Durchschnittswerte der jeweiligen Flussgeschwindigkeiten angeben.

Bezüglich der duplexsonographischen Normwerte der Flussgeschwindigkeiten ermittelten Trattnig et al. eine durchschnittliche PSV der gesamten VA von 56 cm/sec und eine entsprechende durchschnittliche enddiastolische Flussgeschwindigkeit (EDV) von 17 cm/sec [61]. Kuhl et al. ermittelten hingegen eine durchschnittliche PSV von 63,6 cm/sec und eine durchschnittliche EDV von 16,1 cm/sec im Vertebralisabgang [62]. Die Ergebnisse dieser beiden Studien wurden anhand von Patientenkollektiven ohne Stenosen der VA ermittelt. Dementsprechend konnten wir in den Fällen unserer Studie ohne Stenosen des Vertebralisabganges ( $n = 43$ ) einen Median der systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang von 65 cm/sec (25. Perzentil: 55 cm/sec; 75. Perzentil: 76 cm/sec) und einen Median der diastolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang von 13 cm/sec (25. Perzentil: 11 cm/sec; 75. Perzentil: 16 cm/sec) bestimmen. Folglich liegen unsere Werte im Bereich der beiden zuvor genannten Studien.

Die nachfolgenden Studien haben neben weiteren Kriterien zumindest die PSV im Vertebralisabgang als Detektionskriterium einer dort lokalisierten Gefäßstenose von mindestens 50 % gemein. Die ermittelten Werte variieren jedoch sehr stark. Während Rozeman et al. ab einem PSV-Wert von 90 cm/sec von einer Vertebralisabgangsstenose



ausgingen [63], war es bei Sidhu et al. die Kombination aus einem gestörten Fluss und einem PSV-Wert ab 100 cm/sec [64]. Yurdakul et al. bestimmten hingegen einen PSV-Wert  $> 108$  cm/sec. Jedoch kamen sie zu dem Ergebnis, dass das Verhältnis der PSV in V1 zur PSV in V2 bei einem Wert  $> 2,2$  eine höhere diagnostische Treffsicherheit aufwies als die alleinige Messung der PSV in V1. Bei der EDV verhielt es sich ähnlich. Das Verhältnis der EDV in V1 zur EDV in V2 war bei einem Wert  $> 1,7$  genauer als die ermittelte EDV in V1  $> 36$  cm/sec [65]. Koch et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine PSV in V0 ab 114 cm/sec genauer ist als das Verhältnis der PSV in V0 zur PSV in V1 oder das Verhältnis der PSV in V0 zur PSV in V2 [66]. In der Arbeit von Škoda et al. erreichte eine PSV  $\geq 135$  cm/sec im stenosierten proximalen Segment der VA eine vergleichbare Treffsicherheit wie das Verhältnis der PSV im proximalen Segment zur PSV im distalen Bereich des V1-Segmentes  $\geq 2,2$  [34]. In den Fällen unserer Studie mit einer mindestens niedriggradigen Stenose des Vertebralisabganges ermittelten wir einen Median der systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang von 73 cm/sec (25. Perzentil: 58,5 cm/sec; 75. Perzentil: 110 cm/sec). Folglich liegt dieser Wert deutlich unterhalb aller bisher ermittelten Werte und reiht sich somit in die stark voneinander abweichenden Ergebnisse ein.

Hua et al. befassten sich zudem in der größten monozentrisch durchgeführten Studie – welche die farbkodierte Duplexsonographie mit der DSA verglich – mit der Graduierung der Vertebralisabgangsstenose anhand der folgenden, nach Treffsicherheit absteigend aufgeführten, Kriterien: „PSV in V0“, „Verhältnis der PSV in V0 zur PSV in V2“ und „EDV in V0“ [40]. Die verschiedenen Stenosegrade wurden allerdings in die Gruppen „niedriggradig ( $< 50\%$ )“, „mittelgradig (50–69 %)“, „hochgradig (70–99 %)“ unterteilt, während in der vorliegenden Studie eine Einteilung in die Gruppen „ $< 50\%$ “, „50–79 %“ und „ $\geq 80\%$ “ erfolgte. Die Ergebnisse von Hua et al. sahen folgendermaßen aus: Stenosen  $< 50\%$  wiesen eine PSV in V0  $\geq 85$  cm/sec, ein Verhältnis der PSV in V0 zur PSV in V2  $\geq 1,3$  und eine EDV in V0  $\geq 27$  cm/sec auf. 50 bis 69%ige Stenosen wiesen dagegen eine PSV in V0  $\geq 140$  cm/sec, ein Verhältnis der PSV in V0 zur PSV in V2  $\geq 2,1$  und eine EDV in V0  $\geq 35$  cm/sec auf, während bei 70 bis 99%igen Stenosen eine PSV in V0  $\geq 210$  cm/sec, ein Verhältnis der PSV in V0 zur PSV in V2  $\geq 4,0$  und eine EDV in V0  $\geq 50$  cm/sec ermittelt wurde [40]. In der vorliegenden Studie ermittelten wir hingegen deutlich niedrigere Werte der systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang. Für niedriggradige Stenosen des Vertebralisabganges ermittelten wir einen Median von 70 cm/sec (25. Perzentil: 60 cm/sec; 75. Perzentil: 87 cm/sec), für mittelgradige Stenosen

von 72 cm/sec (25. Perzentil: 59 cm/sec; 75. Perzentil: 115,5 cm/sec) und für hochgradige Stenosen von 81,5 cm/sec (25. Perzentil: 57,25 cm/sec; 75. Perzentil: 213,5 cm/sec).

Der systolischen Flussgeschwindigkeit im kanalikulären Vertebralisabschnitt kam in unserer Studie hingegen nur eine untergeordnete Rolle zu, da wir für sie im Hinblick auf die Stenosequantifizierung des Vertebralisabganges keine statistische Signifikanz nachweisen konnten. Wir bildeten jedoch nicht das Verhältnis der PSV im proximalen Abschnitt zur PSV in einem weiter distal gelegenen Abschnitt der VA, wie es in anderen Studien vorgenommen wurde [40, 65-66]. Dennoch lässt sich aus unseren Ergebnissen schlussfolgern, dass der alleinige Messwert der systolischen Flussgeschwindigkeit im kanalikulären Vertebralisabschnitt nicht zur Quantifizierung einer Stenose des weiter proximal gelegenen Vertebralisabganges geeignet ist.

Jene Autoren, die sich mit den enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten der verschiedenen Vertebralisabschnitte beschäftigten [40, 65-66], kamen ausnahmslos zum Ergebnis, dass diese der PSV im proximalen Vertebralisabschnitt bzw. dem Verhältnis der PSV im proximalen Vertebralisabschnitt zur PSV in einem weiter distal gelegenen Vertebralisabschnitt als Kriterien der Stenosequantifizierung unterlegen sind [34]. Diese Erkenntnisse stimmen mit unseren ermittelten Ergebnissen überein, da wir weder für die diastolische Flussgeschwindigkeit im Abgang noch im kanalikulären Abschnitt der VA eine statistische Signifikanz nachweisen konnten.

Zusammenfassend gilt es festzuhalten, dass wir bezüglich der systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeiten aller betrachteten Vertebralisabschnitte nur für die im Abgang gemessene systolische Flussgeschwindigkeit eine statistische Signifikanz nachweisen konnten. Dies gilt sowohl für die Unterscheidung zwischen den einzelnen Stenosegraden des Vertebralisabganges als auch für die Abgrenzung einer hochgradigen von einer nicht hochgradigen Stenose des Vertebralisabganges. Mit dem Vorkommen einer systolischen Flussgeschwindigkeit im Abgang der VA von mindestens 119 cm/sec bestimmten wir zusätzlich einen statistisch signifikanten Schwellenwert, um eine dortige hochgradige von einer nicht hochgradigen Stenose abzugrenzen. Dies unterstützt den hohen Stellenwert der im Abgang der VA gemessenen systolischen Flussgeschwindigkeit in der Literatur, obwohl unsere ermittelten Werte teils deutlich von den in der Literatur beschriebenen Werten abweichen.

### 5.6.2 Indirekte Stenoseparameter

An dieser Stelle erfolgt eine nähere Betrachtung der in der Literatur erwähnten indirekten Ultraschallparameter, die zur Quantifizierung der Vertebralisstenose genutzt wurden. Neben weiteren Studien griffen dabei auch einige der bereits zuvor genannten Autoren vereinzelt auf solche Stenoseparameter zurück [40, 49, 57-60, 64]. Der Nachweis von Turbulenzen im Vertebralisabgang war einer dieser Parameter [49, 57-58, 64-65]. Die statistische Auswertung unserer Daten konnte bezüglich dieses indirekten Parameters tatsächlich eine statistische Signifikanz nachweisen, um die verschiedenen Stenosegrade voneinander abzugrenzen. Bei der Unterscheidung zwischen einer hochgradigen und einer nicht hochgradigen Vertebralisabgangsstenose wurde eine statistische Signifikanz jedoch knapp verfehlt ( $p = 0,071$ ). Es ist allerdings anzumerken, dass durch den zumeist rechtwinkligen Abgang der VA aus der SA bereits physiologischer Weise moderate Strömungsstörungen entstehen können [67]. Dagegen konnten die ebenfalls von uns untersuchten Turbulenzen im kanalikulären Vertebralisabschnitt keine statistische Signifikanz bezüglich einer Stenosequantifizierung des Vertebralisabganges aufweisen.

Die Beurteilung des Dopplerspektrums fand unter den indirekten Parametern mit Abstand am häufigsten Verwendung in der Quantifizierung der Abgangsstenose der VA [40, 49, 57-60, 64-65, 68-69]. Diese Autoren verwendeten die typischen Veränderungen des Dopplerspektrums, welche bei einer Stenose des Vertebralisabganges auftreten, um eine dort lokalisierte Stenose zu beurteilen. Diese Veränderungen bestehen aus einer zunehmenden Verbreiterung des Dopplerspektrums und eines für eine Abgangsstenose typischen Wellenverlaufes. Je nach Autor wurden diese in unterschiedlichen Segmenten der VA beschrieben. Wir beschränkten unsere Untersuchungen auf einen verzögerten systolischen Anstieg im kanalikulären sowie einen verzögerten systolischen Anstieg im intrakraniellen Vertebralisabschnitt. Unsere Ergebnisse stützen die Vorgehensweise jener Autoren, da sie die statistische Signifikanz dieser beiden Parameter bestätigen. Dies war sowohl bei der Unterscheidung zwischen den verschiedenen Stenosegraden als auch bei der Abgrenzung einer hochgradigen von einer nicht hochgradigen Abgangsstenose der VA der Fall.

Die Untersuchung akustischer Signale aus dem Lautsprecher des Dopplergerätes stellt ein zusätzliches Kriterium der dopplersonographischen Beurteilung des Flusses innerhalb eines Gefäßes dar. Je nach vorliegender Pathologie werden dabei typische akustische Signale erzeugt. Das Vorliegen einer Gefäßstenose wird beispielsweise mit einem hohen und scharfen Ton in Verbindung gebracht [59]. Diesbezüglich wurden

unsererseits jedoch keine Daten erhoben, da die Dokumentation akustischer Signale nicht zum Standardprotokoll der duplexsonographischen Untersuchungen in unserer Klinik gehört.

## **5.7 Bewertung der Einflüsse auf die Studienergebnisse**

Die in der Literatur beschriebenen Daten und Messerergebnisse weisen im Hinblick auf das vertebrobasiläre Stromgebiet teilweise eine durchaus deutliche Diskrepanz auf. Dies gilt auch für unsere Studienergebnisse, da sich insbesondere unsere ermittelten Werte der systolischen Flussgeschwindigkeiten von den in der Literatur beschriebenen Werten unterscheiden. Diese Abweichungen lassen sich durch mehrere Gegebenheiten erklären, die im Folgenden näher erläutert werden. Zunächst weisen wir jedoch darauf hin, dass all unsere Daten retrospektiv gesammelt wurden, was die Verallgemeinerbarkeit unserer Ergebnisse zusätzlich limitiert.

### **5.7.1 Anatomische Besonderheiten des vertebrobasilären Stromgebietes**

Aufgrund einiger anatomischer Besonderheiten des vertebrobasilären Stromgebietes ist die dopplersonographische bzw. duplexsonographische Diagnostik dieses Stromgebietes häufig mit Problemen verbunden. So ist es in 6 bis 14 % der Fälle nicht möglich, den rechten und in 24 bis 40 % der Fälle den linken Vertebralisabgang zufriedenstellend darzustellen [70]. Dies liegt unter anderem darin begründet, dass der Abgang der VA aus der SA auf der linken Seite im Allgemeinen tiefer sowie weiter medial und weiter posterior lokalisiert ist als auf der rechten Seite [71]. In unserer Studie wurden jedoch nur Fälle betrachtet, bei denen der Vertebralisabgang direkt einsehbar war, da wir auf die dortigen Messergebnisse angewiesen waren. Dementsprechend können wir bezüglich der prozentualen Einsehbarkeit des Vertebralisabganges keine Aussage treffen. Aufgrund der häufig schwierigen Beurteilbarkeit des proximalen Vertebralisabschnittes erfassen laut Yurdakul et al. die meisten Untersuchungseinrichtungen lediglich die Präsenz und die Richtung des Blutflusses im kanalikulären Vertebralisabschnitt, ohne den Abgang und den präkanalikulären Abschnitt der VA genauer zu untersuchen [65].

Ein wichtiger Faktor, der die sonographische Diagnostik des vertebrobasilären Stromgebietes beeinflusst, besteht in den dort sehr häufig vorkommenden anatomischen Varianten und Anomalien. Hierzu zählen vor allem die Kaliberunterschiede zwischen den

beiden Vertebralarterien, wobei die linke VA in der Mehrzahl der Fälle einen größeren Gefäßdurchmesser als die rechte VA aufweist [72]. Die Angaben in der Literatur – ab welchem Gefäßdurchmesser eine Hypoplasie vorliegt – variieren. Während die einen bereits ab einem Durchmesser des Gefäßlumens unter 3 mm von einer Hypoplasie sprachen [30, 55], gingen die anderen erst ab einem Durchmesser unter 2 mm von einer Hypoplasie der VA aus [73, 74]. Wenn eine der beiden Vertebralarterien hypoplastisch ist, kommt es meist zu einer kompensatorischen Hyperplasie der kontralateralen VA [27]. Außerdem endet eine hypoplastische VA häufig bereits in der ipsilateralen PICA, ohne einen Anschluss an die BA zu haben [27]. Die Hypoplasie einer VA kann demzufolge eine signifikante Verminderung des Volumenflusses innerhalb des vertebrobasilären Stromgebietes bewirken [75]. Klinische Relevanz haben diese Veränderungen jedoch wahrscheinlich nur bei einer kontralateral eingeschränkten Perfusion, da die ipsilaterale hypoplastische VA in diesem Fall nicht als Kompensationsmöglichkeit zur Verfügung steht [56]. In der klinischen Praxis ist es häufig schwierig, zwischen einer Hypoplasie und einer schwerwiegenden Stenose zu unterscheiden [39]. Aus diesem Grund muss bei einer hypoplastischen VA stets eine sorgfältige Diagnostik des kompletten vertebrobasilären Stromgebietes durchgeführt werden, um eine potenziell gefährliche Gefäßerkrankung auszuschließen [56]. Um unsere Studienergebnisse möglichst aussagekräftig zu gestalten, erfolgte zuvor allerdings ein Ausschluss von Fällen mit hypoplastischen Gefäßen.

Neben den beschriebenen Kaliberunterschieden neigen die Vertebralarterien zur Ausbildung gewisser Abgangsvarianten. Trattning et al. haben in ihrer Studie festgestellt, dass die VA in 6 % der untersuchten Fälle nicht wie üblich aus der SA hervorging [70]. Stattdessen dokumentierten sie in diesen Fällen einen Abgang aus dem Aortenbogen, dem Truncus thyrocervicalis, der Arteria carotis communis oder der Arteria carotis externa. In den übrigen 94 % ging die VA zwar regelrecht aus der SA ab, jedoch befand sich der Abgang in 47 % superior, in 44 % posterior, in 6 % inferior und in 3 % der Fälle anterior der Zirkumferenz der SA. Während die Darstellung des superior gelegenen Abganges der VA am besten gelingt, ist die duplexsonographische Darstellung des inferior gelegenen Abganges jedoch unmöglich [70]. Mit 47,2 % wies zudem fast die Hälfte der untersuchten Vertebralarterien vom Abgang bis zum Eintritt in den Vertebralkanal keinen geradlinigen Gefäßverlauf auf. Stattdessen fanden sich in diesen Fällen verschiedene Elongationen in Form einer Knick- und Schlingenbildung in frontaler, sagittaler und horizontaler Ebene [70]. Diese große Anzahl an Elongationen scheint jedoch dem hohen Durchschnittsalter der dieser Studie zugrundeliegenden Patientengruppen (62, 64 und 68 Jahre) geschuldet.

Denn mit zunehmendem Lebensalter steigt auch die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung von Gefäßelongationen [70]. Dennoch sind diese Ergebnisse für den klinischen Alltag bedeutsam, da insbesondere Patienten dieses älteren Kollektivs duplexsonographische Untersuchungen des vertebrobasilären Stromgebietes erhalten. Das mittlere Alter unseres Patientenkollektivs lag entsprechend bei 71 Jahre  $\pm$  11,2. Neben den bereits genannten Abgangsvarianten treten bei bis zu 12 % aller Menschen auch Varianten beim Eintritt der VA in den Vertebralkanal auf, was das Auffinden der VA mithilfe des Ultraschallkopfes erschweren kann. Nach Huber et al. tritt die VA in 88 % der Fälle regelhaft beim sechsten Halswirbelkörper in den Vertebralkanal ein. Sie beschrieben jedoch bei 7 % einen Eintritt beim fünften, bei 5 % beim siebten und bei 0,5 % beim vierten Halswirbelkörper [76].

Ein weiterer Faktor, der die hämodynamischen Strömungsverhältnisse innerhalb des vertebrobasilären Stromgebietes beeinflussen kann, besteht im Vorkommen eines Gefäßverschlusses. Ein solcher Verschluss kann beispielsweise durch eine Dissektion der VA bedingt sein. Allerdings befinden sich die Prädilektionsstellen dissektionsbedingter Stenosen bzw. Verschlüsse der VA nicht im proximalen (20 %) oder im intrakraniellen Vertebralisabschnitt (11 %), sondern im Verlauf des kanalikulären Abschnittes (35 %) und der Atlasschlinge (34 %) [77]. Da sich unsere Studie jedoch mit den Stenosen des Vertebralisabganges beschäftigt, wurden Fälle mit einer dokumentierten Dissektion im weiteren Verlauf der VA von dieser ausgeschlossen. Duplexsonographisch deutet die Detektion eines Pendelflusses auf das Vorliegen eines Gefäßverschlusses hin [67]. Da im Vorfeld dieser Studie jedoch ebenfalls ein Ausschluss aller Fälle mit einem Verschluss der zu untersuchenden VA erfolgte, war ein zahlreiches Auftreten eines Pendelflusses nicht zu erwarten. Dennoch konnten wir in einem einzigen Fall mit Vorliegen einer hochgradigen Vertebralisabgangsstenose einen distalen Pendelfluss nachweisen. Obwohl wir bei zu geringer Fallzahl diesbezüglich keine statistische Auswertung vornahmen, erscheint es dennoch plausibel, dass der Nachweis eines Pendelflusses gerade bei einer hochgradigen Abgangsstenose gelang. Dahinter könnte sich entweder eine kurz vor dem kompletten Gefäßverschluss stehende Stenose im Abgang oder in einem weiter distal gelegenen Gefäßabschnitt verbergen. Aufgrund zahlreicher spinaler Kollateralen kommt es jedoch nur selten zu einem Verschluss der kompletten VA bzw. der BA [67]. Der Nachweis zervikaler Kollateralflüsse gilt zudem als weiteres indirektes Kriterium, um hochgradige Stenosen oder Verschlüsse im proximalen Abschnitt der VA zu detektieren [56]. Wir nahmen jedoch keine Dokumentation von etwaigen Kollateralen vor, wodurch deren Wertigkeit als indirektes Stenosekriterium nicht untersucht werden konnte.

### **5.7.2 Untersucherspezifische und technische Abhängigkeit der Messergebnisse**

Aufgrund der zuvor ausführlich erläuterten vielfältigen anatomischen Besonderheiten ist eine große Erfahrung des Untersuchers vonnöten, um zuverlässige und reproduzierbare Werte in der duplexsonographischen Beurteilung des vertebrobasilären Stromgebietes zu erzielen. Denn nicht selten liegen die Läsionen außerhalb der direkt zugänglichen oder in schlecht einsehbaren Gefäßabschnitten, was die Untersuchung zusätzlich erschwert und einen ungeübten Untersucher vor eine große Herausforderung stellt [53]. Die für unsere Studie verwendeten Untersuchungen wurden ausnahmslos im Ultraschalllabor der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar und folglich größtenteils von Untersuchern mit langjähriger Erfahrung durchgeführt. Jedoch ist eine gewisse Diskrepanz der Messergebnisse zwischen den verschiedenen Untersuchern nicht auszuschließen, die bei nur einem Untersucher nicht zu erwarten wäre. Zudem bestehen neben der Abhängigkeit der Messergebnisse vom durchführenden Untersucher durchaus auch nicht zu vernachlässigende Unterschiede zwischen den verschiedenen verfügbaren Ultraschallgeräten. Hoskins et al. dokumentierten bezüglich der Reproduzierbarkeit und der Präzision der Geschwindigkeitsmessungen eine bis zu 15%ige Diskrepanz zwischen den unterschiedlichen Modellen, die in den von ihnen untersuchten Studien verwendet wurden [78]. In der vorliegenden Studie kam jedoch in allen Untersuchungen dasselbe Ultraschallgerät zum Einsatz.

### **5.7.3 Einfluss der Patientenpopulation auf die Studienergebnisse**

Ein weiterer Unterschied zwischen den verschiedenen Studien, die sich bisher mit unserer Thematik befassten, liegt in den unterschiedlichen Patientenpopulationen sowie den Ein- und Ausschlusskriterien der einzelnen Studien. Während in anderen Studien [65-66] und in Teilen der unseren (vgl. Abschnitte 4.2 und 4.3) beispielsweise kein Ausschluss von Patienten mit Stenosen oder Verschlüssen in weiteren hirnversorgenden Arterien erfolgte, wurden diese Fälle in der Studie von Hua et al. [40] und in anderen Teilen unserer Studie (vgl. Abschnitt 4.4) ausgeschlossen. Solche Gefäßpathologien können zu durchaus erheblich veränderten hämodynamischen Strömungsverhältnissen im vertebrobasilären Stromgebiet führen. So können beispielsweise Gefäßverschlüsse im Karotisstromgebiet bei gleichzeitiger Einschränkung der kontralateralen VA zu einem Anstieg der absoluten Flussgeschwindigkeiten in der ipsilateralen VA führen, da diese dadurch direkt über den

Circulus arteriosus cerebri am Kollateralfluss beteiligt wird [65]. Wie bereits zuvor beschrieben, steigt mit zunehmendem Lebensalter ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung von Gefäßelongationen [70] sowie die Prävalenz für atherosklerotische Gefäßveränderungen [79]. Außerdem muss im fortgeschrittenen Alter von degenerativen Veränderungen der Halswirbelsäule ausgegangen werden, was die optimale Darstellung der Vertebralarterien zusätzlich erschweren kann [63]. Das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs war mit 71 Jahre  $\pm$  11,2 vergleichsweise hoch, sodass wahrscheinlich abweichende hämodynamische und abweichende skelettale Bedingungen im Vergleich mit einem jüngeren Patientenkollektiv vorlagen. Das Durchschnittsalter des Kollektivs von Hua et al. lag beispielsweise mit 63,9 Jahren  $\pm$  10,3 deutlich unter dem unseren [40].

## 5.8 Bewertung der verschiedenen Angiographieverfahren

Bis heute gilt die DSA als Goldstandard in der Diagnostik der Vertebralisstenose, da sie neben einer hervorragenden Auflösung auch über den Vorteil verfügt, bei Bedarf eine umgehende Intervention durchführen zu können. Dieses angiographische Verfahren ist jedoch aufgrund seiner Invasivität mit einem gewissen Risiko und Unannehmlichkeiten für den Patienten verbunden [34]. Deshalb wird heutzutage bereits routinemäßig mit der CTA und der MRA auch auf weniger invasive Alternativen zurückgegriffen [34]. Der Trend geht mittlerweile in die Richtung, Vertebralisstenosen mithilfe minimalinvasiver bzw. nicht invasiver Bildgebungsverfahren zu diagnostizieren. In dem unter Abschnitt 5.5 bereits erwähnten Review aus dem Jahr 2007 konnten Khan et al. für die CTA eine Sensitivität von 100 %, für die MRA von 93,9 % und für die Sonographie von 70,2 % im Vergleich zur DSA bestimmen. Die Spezifität erreichte bei der CTA einen Wert von 95,2 %, bei der MRA von 94,8 % und bei der Sonographie von 97,7 % [39]. In einer weiteren Studie von Kahn et al. aus dem Jahr 2009 hob die Arbeitsgruppe jedoch im Vergleich dieser verschiedenen Bildgebungsverfahren miteinander die MRA als das am besten geeignetste Verfahren hervor, um eine Vertebralisstenose zu detektieren. Die CTA konnte dabei ähnlich gute Ergebnisse erzielen, während der Sonographie – bei einer hohen Spezifität – eine niedrige Sensitivität attestiert wurde und ihr demnach viele Stenosen verborgen blieben [80]. Hua et al. und Yurdakul et al. bestätigten hingegen mit ihren Studienergebnissen, dass die Sonographie durchaus mit der DSA vergleichbare Ergebnisse liefern kann [40, 65]. Škoda et al. waren im Jahr 2013 die Ersten, die mit ihren



Studienergebnissen zeigen konnten, dass die CTA die DSA zukünftig als Goldstandard in der Diagnostik von Vertebralisstenosen verdrängen könnte. Sie betonten, dass sich die Kombination aus der Sonographie und der CTA als sichere Vorgehensweise eigne, um Vertebralisstenosen zu diagnostizieren. Demgegenüber sei die invasive DSA Patienten vorbehalten, die sich ohnehin einer geplanten endovaskulären Intervention unterziehen müssten [34].

Wir versuchten in unserer Studie dennoch primär auf die DSA als zusätzliches bildgebendes Verfahren zurückzugreifen, um den Stenosegrad des Vertebralisabganges angiographisch zu bestimmen, da sie nach wie vor den entsprechenden Goldstandard darstellt. Die Suche nach geeigneten Fällen, die sowohl die Einschlusskriterien unserer Studie erfüllten als auch über eine zeitnah erfolgte DSA-Untersuchung verfügten ( $n = 34$ ), gestaltete sich jedoch schwierig. Deshalb mussten wir zusätzlich die in unserer Klinik verfügbaren Protokolle und Bilddaten der MRA- ( $n = 30$ ) und der CTA-Untersuchungen ( $n = 45$ ) zu Rate ziehen und im Einzelfall das zeitliche Intervall zwischen der Sonographie und dem verwendeten Angiographieverfahren auf bis zu 48 Tage ausweiten, um ein ausreichend großes Gesamtkollektiv zu erstellen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass innerhalb dieses vergleichsweise langen zeitlichen Intervalls relevante Veränderungen der hämodynamischen Strömungsverhältnisse stattfanden und folglich die Ergebnisse verfälscht wurden. Bei der deutlichen Mehrheit aller untersuchten Fälle wurden allerdings beide bildgebenden Untersuchungsverfahren innerhalb weniger Tage durchgeführt.

## 5.9 Ausblick

Rozeman et al. kamen in ihrer 2017 veröffentlichten Studie zu der Erkenntnis, dass die Duplexsonographie als alleiniges Screeningverfahren einer extrakraniell lokalisierten Vertebralisstenose in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sei. Sie gaben allerdings auch zu bedenken, dass die in ihrer Studie als einziges Stenosekriterium verwendete PSV hierzu nicht ausreiche. Stattdessen könnte eine Kombination aus der PSV und weiteren Kriterien zu verlässlicheren Ergebnissen führen [63]. An diesen Gedanken setzt unsere Studie an. Denn wir sind ebenfalls der Meinung, dass eine solche Kombination aus verschiedenen duplexsonographischen Stenoseparametern etabliert werden sollte, um eine zuverlässige Aussage über den Stenosegrad der VA treffen zu können. In unserer Studie konnte sowohl die Kombination aus mindestens zwei der drei indirekten Stenoseparameter – verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären bzw. im intrakraniellen Abschnitt und Turbulenzen im Abgang der VA – als auch selbige Kombination unter Hinzunahme der erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang ( $\geq 119$  cm/sec) eine statistische Signifikanz erreichen. In solchen Kombinationen aus mehreren Ultraschallparametern liegt demnach ein vielversprechender Ansatz, um einer Definition der Vertebralisstenose näherzukommen.

Abschließend möchten wir jedoch deutlich betonen, dass sich die farbkodierte Duplexsonographie unserer Meinung nach noch nicht als alleiniges Screeningverfahren einer Stenose des Vertebralisabganges eignet, solange noch keine allgemein gültigen und zuverlässigen Ultraschallkriterien zu deren Nachweis etabliert wurden. Die bis dato verfügbaren Studienergebnisse zeigen bezüglich der Verlässlichkeit der Sonographie als Screeningverfahren eine zu große Diskrepanz. Wir denken, dass die Verdachtsdiagnose bei symptomatischen Patienten weiterhin mit einem der drei bewährten Verfahren der Angiographie gesichert werden sollte, weil die Sonographie nach aktuellem Stand der Forschung noch zu viele Vertebralisstenosen übersieht. Jedoch empfiehlt es sich, neben einem Angiographieverfahren stets zusätzlich auch eine farbkodierte Duplexsonographie durchzuführen und die gewonnenen Messergebnisse zu dokumentieren. Denn aufgrund zahlreicher Vorteile gegenüber den bewährten Angiographieverfahren (vgl. Abschnitt 2.4) eignet sich die Sonographie vielmehr dazu, Verlaufsuntersuchungen vorzunehmen. Diese sollten sowohl regelmäßig zur Verlaufskontrolle einer konservativen Therapie als auch nach bereits erfolgter Intervention durchgeführt werden, um einen erstmaligen bzw. erneuten Interventionsbedarf zu erkennen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. The Top 10 Causes of Death [Internet]. 2018 [zitiert am 14.03.2019]. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Aziz M, Yadav KS. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Med Clin Rev.* 2016;2(3).
3. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann K-G, von Stockert TR. A Prospective Community-Based Study of Stroke in Germany—The Erlangen Stroke Project (ESPro). *Stroke.* 1998;29(12):2501-6.
4. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk Factors for Progression of Carotid Intima-Media Thickness and Total Plaque Area: A 13-Year Follow-Up Study: The Tromsø Study. *Stroke.* 2012;43(7):1818-23.
5. Debus ES, Torsello G, Schmitz-Rixen T, Flessenkämper I, Storck M, Wenk H, Grundmann RT. Ursachen und Risikofaktoren der Arteriosklerose. *Gefäßchirurgie.* 2013;18(6):544-50.
6. Jahnsen K, Strube H, Starker A. Heft 43 Hypertonie. In: Robert Koch-Institut, Hrsg. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin; 2008:16-21.
7. WHO Study Group on the Classification of Atherosclerotic Lesions, World Health Organization. Classification of Atherosclerotic Lesions: Report of a Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1958;143:1-20.
8. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A Definition of Initial, Fatty Streak, and Intermediate Lesions of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994;89(5):2462-78.
9. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92(5):1355-74.
10. Gonzalez NR, Liebeskind DS, Dusick JR, Mayor F, Saver J. Intracranial Arterial Stenoses: Current Viewpoints, Novel Approaches, and Surgical Perspectives. *Neurosurg Rev.* 2013;36(2):175-84.
11. Hadi HAR, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(3):183-98.
12. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: The Road Ahead. *Cell.* 2001;104(4):503-16.

13. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2): 115-26.
14. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Hrsg. Kopf, Hals und Neuroanatomie: LernAtlas Anatomie. Vierte Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015:374-93. (PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie; Bd 2).
15. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407(6801):233-41.
16. Koch S, Bustillo AJ, Campo B, Campo N, Campo-Bustillo I, McClendon MS, Katsnelson M, Romano JG. Prevalence of Vertebral Artery Origin Stenosis and Occlusion in Outpatient Extracranial Ultrasonography. *J Vasc Interv Neurol.* 2014;7(2):29-33.
17. Rockman CB, Hoang H, Guo Y, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Talishinskiy T, Riles TS, Berger JS. The Prevalence of Carotid Artery Stenosis Varies Significantly by Race. *J Vasc Surg.* 2013;57(2):327-37.
18. Bejot Y, Benatru I, Rouaud O, Fromont A, Besancenot JP, Moreau T, Giroud M. Epidemiology of Stroke in Europe: Geographic and Environmental Differences. *J Neurol Sci.* 2007;262(1-2):85-8.
19. Bogousslavsky J, van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1,000 Consecutive Patients with First Stroke. *Stroke.* 1988;19(9):1083-92.
20. Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, Tapia J, Pazdera L, Chang H-M, Teal P, Dashe JF, Chaves CJ, Breen JC, Vemmos K, Amarenco P, Tettenborn B, Leary M, Estol C, Dewitt LD, Pessin MS. New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Ann Neurol.* 2004;56(3):389-98.
21. Wehman JC, Hanel RA, Guidot CA, Guterman LR, Hopkins LN. Atherosclerotic Occlusive Extracranial Vertebral Artery Disease: Indications for Intervention, Endovascular Techniques, Short-Term and Long-Term Results. *J Interv Cardiol.* 2004;17(4):219-32.
22. Patrick BK, Ramirez-Lassepas M, Snyder BD. Temporal Profile of Vertebrobasilar Territory Infarction: Prognostic Implications. *Stroke.* 1980;11(6):643-8.
23. Jones HR, Millikan CH, Sandok BA. Temporal Profile (Clinical Course) of Acute Vertebrobasilar System Cerebral Infarction. *Stroke.* 1980;11(2):173-7.
24. Kurvers AG, Compter A, Wardlaw JM, van der Graaf Y, Nederkoorn PJ. Non-Invasive Imaging to Detect Vertebral Artery Stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6).
25. Gulli G, Khan S, Markus HS. Vertebrobasilar Stenosis Predicts High Early Recurrent Stroke Risk in Posterior Circulation Stroke and TIA. *Stroke.* 2009;40(8):2732-7.
26. Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, Geraghty O, Rothwell PM. Incidence and Prognosis of  $\geq 50\%$  Symptomatic Vertebral or Basilar Artery Stenosis: Prospective Population-Based Study. *Brain.* 2009;132(4):982-8.

27. Vicenzini E, Ricciardi MC, Sirimarco G, Di Piero V, Lenzi GL. Extracranial and Intracranial Sonographic Findings in Vertebral Artery Diseases. *J Ultrasound Med.* 2010;29(12):1811-23.
28. Floßmann E, Rothwell PM. Prognosis of Vertebrobasilar Transient Ischaemic Attack and Minor Stroke. *Brain.* 2003;126(9):1940-54.
29. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Hrsg. Kopf, Hals und Neuroanatomie: LernAtlas Anatomie. Vierte Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015:94-141. (PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie; Bd. 2).
30. Bartels E. Duplexsonographie der Vertebralarterien: Erster Teil: Praktische Durchführung, Möglichkeiten und Grenzen der Methode. *Ultraschall in Med.* 1991;12(2):54-62.
31. von Büdingen HJ, von Reutern G-M. Anatomie des Hirnkreislaufs. In: Kaps M, von Reutern G-M, Stolz E, von Büdingen HJ, Hrsg. *Ultraschall in der Neurologie.* Zweite korrig Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005:32-9. (Referenz-Reihe Neurologie: Methoden).
32. Widder B, Görtler M. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Sechste Aufl. Berlin: Springer-Verlag; 2004:3-18.
33. Liu J, Jia X-J, Wang Y-J, Zhang M, Zhang T, Zhou H-D. Digital Subtraction Angiography Imaging Characteristics of Patients with Extra-Intracranial Atherosclerosis and Its Relationship to Stroke. *Cell Biochem Biophys.* 2014;69(3):599-604.
34. Škoda O, Kalvach P, Procházka B, Svárovský M. Non-Invasive Evaluation of Proximal Vertebral Artery Stenosis Using Color Doppler Sonography and CT Angiography. *J Neuroradiol.* 2014;41(5):336-41.
35. Bentoutou Y, Taleb N, Chikr El Mezouar M, Taleb M, Jetto L. An Invariant Approach for Image Registration in Digital Subtraction Angiography. *Pattern Recognit.* 2002;35(12):2853-65.
36. Harrington DP, Boxt LM, Murray PD. Digital Subtraction Angiography: Overview of Technical Principles. *Am J Roentgenol.* 1982;139(4):781-6.
37. Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral Angiographic Risk in Mild Cerebrovascular Disease. *Stroke.* 1990;21(2):209-22.
38. Wardlaw J, Chappell F, Best J, Wartolowska K, Berry E. Non-Invasive Imaging Compared with Intra-Arterial Angiography in the Diagnosis of Symptomatic Carotid Stenosis: A Meta-Analysis. *Lancet.* 2006;367(9521):1503-12.
39. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS. Imaging of Vertebral Artery Stenosis: A Systematic Review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(11):1218-25.
40. Hua Y, Meng X-F, Jia L-Y, Ling C, Miao Z-R, Ling F, Liu J-B. Color Doppler Imaging Evaluation of Proximal Vertebral Artery Stenosis. *Am J Roentgenol.* 2009;193(5):1434-8.

41. Garami Z, Alexandrov AV. Neurosonology. *Neurol Clin.* 2009;27(1):89-108.
42. Arning C, Widder B, von Reutern GM, Stiegler H, Görtler M. Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna – Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall in Med.* 2010;31(3):251-7.
43. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised Trial of Endarterectomy for Recently Symptomatic Carotid Stenosis: Final Results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998;351(9113):1379-87.
44. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325(7):445-53.
45. Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP. Equivalence of Measurements of Carotid Stenosis: A Comparison of Three Methods on 1001 Angiograms. *Stroke.* 1994;25(12):2435-9.
46. Widder B, von Reutern G-M, Neuerburg-Heusler D. Morphologische und dopplersonographische Kriterien zur Bestimmung von Stenosierungsgraden an der A. carotis interna. *Ultraschall in Med.* 1986;7(2):70-5.
47. von Reutern G-M, Büdingen HJ, Hennerici M, Freund H-J. Diagnose und Differenzierung von Stenosen und Verschlüssen der Arteria carotis mit der Doppler-Sonographie. *Arch Psychiat Nervenkr.* 1976;222(2-3):191-207.
48. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose: AWMF-Registriernummer 004-028 [Internet]. 2012 [zitiert am 14.03.2019]. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/004-028l\\_S3\\_Extracranielle\\_Carotisstenose\\_2012\\_abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028l_S3_Extracranielle_Carotisstenose_2012_abgelaufen.pdf)
49. Harrer JU, Wessels T, Poerwowidjojo S, Möller-Hartmann W, Klötzsch C. Three-Dimensional Color-Coded Duplex Sonography for Assessment of the Vertebral Artery Origin and Vertebral Artery Stenoses. *J Ultrasound Med.* 2004;23(8):1049-56.
50. Widder B, Görtler M. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Sechste Aufl. Berlin: Springer-Verlag; 2004.
51. Kaps M, von Reutern G-M, Stolz E, von Büdingen HJ, Hrsg. Ultraschall in der Neurologie. Zweite korrig Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. (Referenz-Reihe Neurologie: Methoden).
52. Stiegler H, Kubale R, Weskott H-P, Hrsg. Farbkodierte Duplexsonografie: Interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall. Zweite Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
53. Pfadenhauer K, Müller H. Farbkodierte Duplexsonographie der Arteria vertebralis: Normalbefunde und pathologische Befunde bei Obstruktionen an der Arteria vertebralis und den übrigen hirnversorgenden Arterien. *Ultraschall in Med.* 1995;16(5):228-33.

54. Büdingen HJ, von Reutern GM, Freund HJ. Die Differenzierung der Halsgefäße mit der direktionellen Doppler-Sonographie. *Arch Psychiat Nervenkr.* 1976;222(2-3): 177-90.
55. Touboul P-J, Bousser M-G, LaPlane D, Castaigne P. Duplex Scanning of Normal Vertebral Arteries. *Stroke.* 1986;17(5):921-3.
56. Arning C, Seidel G. Extrakranielle hirnversorgende Arterien. In: Stiegler H, Kubale R, Weskott H-P, Hrsg. *Farbkodierte Duplexsonographie: Interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall.* Zweite Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015:93-122.
57. Ackerstaff RGA, Hoeneveld H, Slowikowski JM, Moll FL, Eikelboom BC, Ludwig JW. Ultrasonic Duplex Scanning in Atherosclerotic Disease of the Innominate, Subclavian and Vertebral Arteries: A Comparative Study with Angiography. *Ultrasound in Med & Biol.* 1984;10(4):409-18.
58. Ackerstaff RGA, Grosveld WJHM, Eikelboom BC, Ludwig JW. Ultrasonic Duplex Scanning of the Prevertebral Segment of the Vertebral Artery in Patients with Cerebral Atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg.* 1988;2(6):387-93.
59. Visona A, Lusiani L, Castellani V, Ronsisvalle G, Bonanome A, Pagnan A. The Echo-Doppler (Duplex) System for the Detection of Vertebral Artery Occlusive Disease: Comparison with Angiography. *J Ultrasound Med.* 1986;5(5):247-50.
60. De Bray JM, Pasco A, Tranquart F, Papon X, Alecu C, Giraudeau B, Dubas F, Emile J. Accuracy of Color-Doppler in the Quantification of Proximal Vertebral Artery Stenoses. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11(4):335-40.
61. Trattning S, Hübsch P, Schuster H, Pölzleitner D. Color-Coded Doppler Imaging of Normal Vertebral Arteries. *Stroke.* 1990;21(8):1222-5.
62. Kuhl V, Tettenborn B, Eicke BM, Visbeck A, Meckes S. Color-Coded Duplex Ultrasonography of the Origin of the Vertebral Artery: Normal Values of Flow Velocities. *J Neuroimaging.* 2000;10(1):17-21.
63. Rozeman AD, Hund H, Westein M, Wermer MJH, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Schimshemer R-J, Algra A. Duplex Ultrasonography for the Detection of Vertebral Artery Stenosis: A Comparison with CT Angiography. *Brain Behav.* 2017;7(8):e00750.
64. Sidhu PS. Ultrasound of the Carotid and Vertebral Arteries. *Br Med Bull.* 2000;56(2):346-66.
65. Yurdakul M, Tola M. Doppler Criteria for Identifying Proximal Vertebral Artery Stenosis of 50% or More. *J Ultrasound Med.* 2011;30(2):163-8.
66. Koch S, Romano JG, Park H, Amir M, Forteza AM. Ultrasound Velocity Criteria for Vertebral Origin Stenosis. *J Neuroimaging.* 2009;19(3):242-5.
67. Widder B, Görtler M. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Sechste Aufl. Berlin: Springer-Verlag; 2004:205-16.

68. Compter A, van der Worp HB, Algra A, Kappelle LJ. Prevalence and Prognosis of Asymptomatic Vertebral Artery Origin Stenosis in Patients With Clinically Manifest Arterial Disease. *Stroke*. 2011;42(10):2795-800.
69. Nicolau C, Gilabert R, Chamorro A, Vázquez F, Bargalló N, Brú C. Doppler Sonography of the Intertransverse Segment of the Vertebral Artery. *J Ultrasound Med*. 2000;19(1):47-53.
70. Trattinig S, Matula C, Karnel F, Daha K, Tschabitscher M, Schwaighofer B. Difficulties in Examination of the Origin of the Vertebral Artery by Duplex and Colour-Coded Doppler Sonography: Anatomical Considerations. *Neuroradiology*. 1993;35(4):296-9.
71. Argenson C, Francke JP, Sylla S, Dintimille H, Papasian S, di Marino V. Les artères vertébrales (segments V1 et V2). *Anat Clin*. 1979;2(1):29-41.
72. Schöning M, Walter J, Scheel P. Estimation of Cerebral Blood Flow Through Color Duplex Sonography of the Carotid and Vertebral Arteries in Healthy Adults. *Stroke*. 1994;25(1):17-22.
73. Delcker A, Diener HC. Die verschiedenen Ultraschallmethoden zur Untersuchung der Arteria vertebralis – eine vergleichende Wertung. *Ultraschall in Med*. 1992;13(5):213-20.
74. Fisher CM, Gore I, Okabe N, White PD. Atherosclerosis of the Carotid and Vertebral Arteries—Extracranial and Intracranial. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1965;24(3):455-76.
75. Buckenham TM, Wright IA. Ultrasound of the Extracranial Vertebral Artery. *Br J Radiol*. 2004;77(913):15-20.
76. Huber P, Krayenbühl H, Yasargli MG. Cerebral angiography. Zweite Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1982. Zitiert nach Widder B, Görtler M. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Sechste Aufl. Berlin: Springer-Verlag; 2004:3-18.
77. Arnold M, Bousser MG, Fahrni G, Fischer U, Georgiadis D, Gandjour J, Benninger D, Sturzenegger M, Mattle HP, Baumgartner RW. Vertebral Artery Dissection: Presenting Findings and Predictors of Outcome. *Stroke*. 2006;37(10):2499-503.
78. Hoskins PR. Accuracy of Maximum Velocity Estimates Made Using Doppler Ultrasound Systems. *Br J Radiol*. 1996;69(818):172-7.
79. Tegos TJ, Kalodiki E, Sabetai MM, Nicolaides AN. The Genesis of Atherosclerosis and Risk Factors: A Review. *Angiology*. 2001;52(2):89-98.
80. Khan S, Rich P, Clifton A, Markus HS. Noninvasive Detection of Vertebral Artery Stenosis: A Comparison of Contrast-Enhanced MR Angiography, CT Angiography, and Ultrasound. *Stroke*. 2009;40(11):3499-503.



## 7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich als Erstes ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Stefanie Behnke bedanken, die mir das Thema überlassen und mich bei der Erstellung dieser Arbeit stets tatkräftig unterstützt hat. Darüber hinaus danke ich ihr für ihre immer positive und motivierende Art, für ihre konstruktive Kritik sowie für die Begutachtung dieser Arbeit. Ich danke ihr außerdem für ihre außerordentliche Hilfsbereitschaft sowie für ihre hervorragende kompetente und fachliche Betreuung als Doktormutter, die sie mir trotz ihrer Belastung in Klinik und Forschung zu jeder Zeit entgegenbrachte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Klaus Faßbender, der mir die Promotion in seiner Abteilung ermöglichte und die Räumlichkeiten sowie die technischen Geräte der Klinik für Neurologie zur Verfügung stellte.

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Reith und seiner Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie danke ich für die freundliche Bereitstellung der Daten und Befunde der benötigten Angiographieuntersuchungen. Insbesondere möchte ich auch Herrn Dr. med. Ruben Mühl-Benninghaus und Herrn Dr. med. Umut Yilmaz danken.

Den Mitarbeitern des Ultraschalllabors der Klinik für Neurologie möchte ich wegen der vielen kompetenten Ratschläge danken und dafür, dass sie mir ermöglichten, das Ultraschallgerät auch während des laufenden Ambulanzbetriebes zu nutzen. Hier gilt mein Dank insbesondere Frau Sybille Besse, Frau Julia Boßlet sowie Frau Laura Müller.

Bei Frau Anne Runkel möchte ich mich für die gelungene Einarbeitung und ihre Hilfsbereitschaft bedanken. Mein Dank gilt außerdem Herrn Jörg Siefert, der mir stets bei informationstechnischen Fragen und Problemen behilflich war.

Ich bedanke mich auch herzlich bei all meinen Freundinnen und Freunden für ihre großartige Unterstützung und Motivation während der gesamten Promotionszeit.

Ich danke meinen Eltern von ganzem Herzen für ihre liebevolle Unterstützung zu jeder Zeit meines Lebens und für die Ermöglichung des Medizinstudiums, meinem Großvater Helmut für die vielen motivierenden Worte und meinem Bruder Matthias, der mir stets mit gutem Rat zur Seite stand.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner geliebten Freundin Newsha für ihre tägliche persönliche Unterstützung, für ihr Verständnis und für ihre unendliche Geduld bedanken.

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
asympt.	asymptotisch
BA	Arteria basilaris (nach englisch <i>basilar artery</i> )
CTA	Computertomographische Angiographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
df	Freiheitsgrade (nach englisch <i>degrees of freedom</i> )
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ECST	<i>European Carotid Surgery Trial</i>
EDV	Enddiastolische Flussgeschwindigkeit (nach englisch <i>end diastolic velocity</i> )
ind.	indirekt
mind.	mindestens
MRA	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl der Fälle
NASCET	<i>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i>
NPW	Negativer prädiktiver Wert
p	p-Wert
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PICA	Arteria inferior posterior cerebelli (nach englisch <i>posterior inferior cerebellar artery</i> )
PPW	Positiver prädiktiver Wert
PSV	Maximale systolische Flussgeschwindigkeit (nach englisch <i>peak systolic velocity</i> )
r	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
SA	Arteria subclavia (nach englisch <i>subclavian artery</i> )
Sig.	Signifikanz
syst.	systolisch

V0	Unmittelbarer Abgang der Arteria vertebralis aus der Arteria subclavia
V1	Präkanalikulärer Abschnitt der Arteria vertebralis
V2	Kanalikulärer Abschnitt der Arteria vertebralis
V3	Atlasschlinge der Arteria vertebralis
V4	Intrakranieller Abschnitt der Arteria vertebralis
VA	Arteria vertebralis (nach englisch <i>vertebral artery</i> )
Vdia	Diastolische Flussgeschwindigkeit
verz.	verzögert
Vsys	Systolische Flussgeschwindigkeit
WHO	Weltgesundheitsorganisation (nach englisch <i>World Health Organization</i> )

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1</b>	Histologische Klassifizierung und Progression atherosklerotischer Läsionen nach Stary [ <i>Schaubild</i> ] .....	6
<b>Abb. 2</b>	Pathophysiologie der intrakraniellen Atherosklerose nach Gonzalez [ <i>Graphik</i> ].....	8
<b>Abb. 3</b>	Normale Anatomie und Bezeichnung der verschiedenen Vertebralisabschnitte (V0 bis V4) [ <i>Magnetresonanztangiographie</i> ].....	11
<b>Abb. 4</b>	Verschiedene Stenosegrad-Definitionen der ACI nach Widder [ <i>Graphik</i> ].....	14
<b>Abb. 5</b>	Unauffälliger Befund des Vertebralisabganges aus der SA (V0) [ <i>duplexsonographischer Befund</i> ] .....	22
<b>Abb. 6</b>	Unauffälliger Befund des präkanalikulären Vertebralisabschnittes (V1) [ <i>duplexsonographischer Befund</i> ] .....	23
<b>Abb. 7</b>	Unauffälliger Befund des kanalikulären Vertebralisabschnittes (V2) [ <i>duplexsonographischer Befund</i> ] .....	23
<b>Abb. 8</b>	Unauffälliger Befund des intrakraniellen Vertebralisabschnittes (V4) [ <i>duplexsonographischer Befund</i> ] .....	24
<b>Abb. 9</b>	Verteilung aller Fälle (n = 109) auf die angiographisch ermittelten Stenosegrade in V0/V1 [ <i>Kreisdiagramm</i> ] .....	27
<b>Abb. 10</b>	Erhöhte systolische Flussgeschwindigkeit im Vertebralisabgang (V0) [ <i>duplexsonographischer Befund</i> ] .....	30
<b>Abb. 11</b>	Systolische Flussgeschwindigkeit in V0/V1 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1 [ <i>Boxplot</i> ].....	32
<b>Abb. 12</b>	Diastolische Flussgeschwindigkeit in V0/V1 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1 [ <i>Boxplot</i> ].....	32
<b>Abb. 13</b>	Korrelationen zwischen den Flussgeschwindigkeiten in V0/V1 [ <i>Korrelationsgraphik</i> ] .....	33
<b>Abb. 14</b>	Auftretende Turbulenzen im Vertebralisabgang (V0) [ <i>duplexsonographischer Befund</i> ] .....	35
<b>Abb. 15</b>	Vorkommen von Turbulenzen in V0/V1 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1 [ <i>Balkendiagramm</i> ] .....	36
<b>Abb. 16</b>	Vorkommen von Turbulenzen in V2 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1 [ <i>Balkendiagramm</i> ] .....	37
<b>Abb. 17</b>	Verzögerter systolischer Anstieg im kanalikulären Vertebralisabschnitt (V2) [ <i>duplexsonographischer Befund</i> ] .....	38
<b>Abb. 18</b>	Vorkommen eines verzögerten systolischen Anstieges in V2 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1 [ <i>Balkendiagramm</i> ] .....	39

<b>Abb. 19</b>	Verzögerter systolischer Anstieg im intrakraniellen Vertebralisabschnitt (V4) [ <i>duplexsonographischer Befund</i> ] .....	40
<b>Abb. 20</b>	Vorkommen eines verzögerten systolischen Anstieges in V4 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1 [ <i>Balkendiagramm</i> ] .....	41
<b>Abb. 21</b>	90. Perzentil der systolischen Flussgeschwindigkeit in V0/V1 = 119 cm/sec (ja oder nein) getrennt nach hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 [ <i>Balkendiagramm</i> ] .....	44
<b>Abb. 22</b>	Vorkommen einer mindestens 2/3-Kombination aus den drei indirekten Stenoseparametern getrennt nach hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 [ <i>Balkendiagramm</i> ] .....	50
<b>Abb. 23</b>	Vorkommen einer Kombination aus mindestens zwei der drei indirekten Parameter und einer erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit in V0/V1 ( $\geq 119$ cm/sec) getrennt nach hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 [ <i>Balkendiagramm</i> ] .....	53

### 8.3 Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1</b>	Stenosegraduierung der ACI nach Arning .....	15
<b>Tab. 2</b>	Zusätzliches diagnostisches Angiographieverfahren (DSA, MRA, CTA).....	27
<b>Tab. 3</b>	Seitenverteilung der Fälle (rechte oder linke VA) .....	28
<b>Tab. 4</b>	Vorkommen der Risikofaktoren der Atherosklerose im Gesamtkollektiv .....	29
<b>Tab. 5</b>	Flussgeschwindigkeiten in V0/V1 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1 .....	31
<b>Tab. 6</b>	Korrelationen zwischen den Flussgeschwindigkeiten in V0/V1 .....	34
<b>Tab. 7</b>	Flussgeschwindigkeiten in V2 getrennt nach Stenosegrad in V0/V1 .....	34
<b>Tab. 8</b>	Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V0/V1 .....	35
<b>Tab. 9</b>	Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V2 .....	37
<b>Tab. 10</b>	Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenem oder nicht vorhandenem verzögerten systolischen Anstieg in V2 .....	39
<b>Tab. 11</b>	Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenem oder nicht vorhandenem verzögerten systolischen Anstieg in V4 .....	41
<b>Tab. 12</b>	Flussgeschwindigkeiten in V0/V1 getrennt nach hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 .....	42
<b>Tab. 13</b>	Kreuztabelle aus dem 90. Perzentil der systolischen Flussgeschwindigkeit in V0/V1 = 119 cm/sec (ja oder nein) und hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 .....	44
<b>Tab. 14</b>	Risikoschätzung für das Vorliegen einer hochgradigen Stenose in V0/V1 bei einer systolischen Flussgeschwindigkeit von $\geq 119$ cm/sec in V0/V1.....	45
<b>Tab. 15</b>	Flussgeschwindigkeiten in V2 getrennt nach hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 .....	45
<b>Tab. 16</b>	Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V0/V1 .....	46
<b>Tab. 17</b>	Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V2 .....	47
<b>Tab. 18</b>	Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenem oder nicht vorhandenem verzögerten systolischen Anstieg in V2.....	48
<b>Tab. 19</b>	Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenem oder nicht vorhandenem verzögerten systolischen Anstieg in V4.....	49

<b>Tab. 20</b>	Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorliegender oder nicht vorliegender Kombination aus mindestens zwei der drei indirekten Stenoseparameter .....	50
<b>Tab. 21</b>	Risikoschätzung für das Vorliegen einer hochgradigen Stenose in V0/V1 bei dem Vorhandensein einer mindestens 2/3-Kombination der drei indirekten Stenoseparameter .....	51
<b>Tab. 22</b>	Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorliegender oder nicht vorliegender Kombination aus mindestens zwei der drei indirekten Stenoseparameter und einer erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit in V0/V1 ( $\geq 119$ cm/sec) .....	52
<b>Tab. 23</b>	Risikoschätzung für das Vorliegen einer hochgradigen Stenose in V0/V1 bei einer Kombination aus mindestens zwei der drei indirekten Stenoseparameter und einer erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit in V0/V1 ( $\geq 119$ cm/sec) .....	53
<b>Tab. 24</b>	Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V0/V1 .....	55
<b>Tab. 25</b>	Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V0/V1 .....	56
<b>Tab. 26</b>	Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V2 .....	57
<b>Tab. 27</b>	Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenen oder nicht vorhandenen Turbulenzen in V2 .....	57
<b>Tab. 28</b>	Kreuztabelle aus Stenosegrad in V0/V1 und vorhandenem oder nicht vorhandenem verzögerten systolischen Anstieg in V4 .....	58
<b>Tab. 29</b>	Kreuztabelle aus hochgradiger oder nicht hochgradiger Stenose in V0/V1 und vorhandenem oder nicht vorhandenem verzögerten systolischen Anstieg in V4.....	59
<b>Tab. 30</b>	Zusammenfassung der statistischen Auswertungsergebnisse der Ultraschallparameter getrennt nach Stenosegrad des Vertebralisabganges ...	61
<b>Tab. 31</b>	Zusammenfassung der statistischen Auswertungsergebnisse der Ultraschallparameter mit Gruppenunterteilung in hochgradige ( $\geq 80$ %) oder nicht hochgradige Vertebralisabgangsstenose .....	62